

*Verlauf der corticalen und spongiösen Knochendichte
nach jährlicher Infusion von 5 mg Zoledronsäure bei schwerer Osteoporose und
pathologischer Fraktur*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Gero Bernd Wilhelm Knapp
aus Gießen

Gießen 2015

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesie und Urologie
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Prof. h. c. Dr. Dr. Dr. h. c. R. Schnettler
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Betreuer:	Prof. Dr. C. Heiß
Gutachter:	Prof. Dr. A. Schäffler
Tag der Disputation:	22.06.2015

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
2	GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	DER KNOCHEN.....	3
2.1.1	ANATOMIE UND MORPHOLOGIE DES KNOCHENS	3
2.1.2	ZUSAMMENSETZUNG DES KNOCHENGEWEBES.....	5
2.1.3	SPEZIFISCHE KNOCHENZELLEN.....	7
2.1.4	FUNKTION DES KNOCHENS UND KNOCHENSTOFFWECHSELS	10
2.2	OSTEOPOROSE	14
2.2.1	DEFINITION.....	14
2.2.2	SOZIOÖKONOMISCHE BEDEUTUNG DER OSTEOPOROSE	16
2.2.3	RISIKOFAKTOREN	17
2.2.4	EINTEILUNG DER OSTEOPOROSE	21
2.2.5	PATHOPHYSIOLOGIE DER PRIMÄREN OSTEOPOROSE	22
2.2.6	DIAGNOSTIK	24
2.2.6.1	Basislabor	26
2.2.6.2	Bildgebung.....	28
2.2.7	THERAPIE UND PROPHYLAXE.....	34
2.3	BISPHOSPHONATE.....	38
2.3.1	CHEMISCHE STRUKTUR UND PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN ..	38
2.3.2	WIRKUNG AUF DEN KNOCHENSTOFFWECHSEL	41
2.3.3	KLINISCHE ANWENDUNG.....	43
3	MATERIAL UND METHODEN.....	46
3.1	PATIENTENGUT.....	46
3.2	LABORBESTIMMUNGEN	47
3.2.1	BESTIMMUNG DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE.....	47
3.2.2	BESTIMMUNG VON PARATHORMON	48
3.2.3	BESTIMMUNG VON KALZIUM.....	49

3.2.4	BESTIMMUNG VON VITAMIN D3	49
3.3	OSTEODENSITOMETRIE	50
3.4	ZOLEDRONAT 5 MG I. V.	52
3.4.1	ANWENDUNG.....	53
3.4.2	NEBENWIRKUNGEN.....	53
3.5	THERAPIE.....	55
3.6	ERHEBUNGSBOGEN.....	56
3.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	57
4	ERGEBNISSE	58
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND ALLGEMEINE DATEN.....	58
4.1.1	„LIFESTYLE“-FAKTOREN	60
4.1.2	RÜCKEN – UND BEWEGUNGSSCHMERZEN	65
4.1.3	FRAKTUREN UND THERAPIE.....	67
4.2	VERLAUF DER KNOCHENDICHTE	71
4.2.1	VERLAUF DER KNOCHENDICHTE AN DER LENDENWIRBELSÄULE ANHAND VON T-SCORE UND Z-SCORE	71
4.2.2	VERLAUF DER KNOCHENDICHTE AN DER LENDENWIRBELSÄULE ANHAND DER SPONGIÖSEN UND CORTICALEN BMD	73
4.2.3	VERGLEICH DER KNOCHENDICHTE (SPONGIÖSE UND CORTICALE BMD) AN DER LENDENWIRBELSÄULE BEI FRAUEN UND MÄNNERN	77
4.3	VERLAUF DER KNOCHENSPEZIFISCHEN LABORPARAMETER.....	82
4.3.1	VERLAUF DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE	82
4.3.2	VERLAUF DES SERUMKALZIUMS.....	83
4.3.3	VERLAUF VON VITAMIN D3.....	85
4.3.4	VERLAUF VON PTH	86
4.4	NEBENWIRKUNGSPROFIL	87
5	DISKUSSION	94
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	108
7	SUMMARY.....	110

8 LITERATURVERZEICHNIS	112
9 ANHANG	127
9.1 ABKÜRZUNGEN	127
9.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	130
9.3 TABELLENVERZEICHNIS	133
ERHEBUNGSBOGEN	135
LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
DANKSAGUNG	139

1 Einleitung und Problemstellung

Die Osteoporose gilt heute als häufigste degenerative Erkrankung des Knochens in Europa und Nordamerika. In Deutschland waren allein im Jahr 2003 25,8 % der Überfünfzigjährigen (7,8 Millionen Menschen) von Osteoporose betroffen [1], wobei geschätzt wird, dass bis Ende 2013 eine weitere Million Erkrankte hinzukommen werden. Die Hauptkomplikation der Osteoporose ist dabei die erhöhte Frakturanfälligkeit im Vergleich zur gesunden Bevölkerung, bei der jede erlittene Fraktur das Risiko für weitere Frakturen erhöht [2].

Vermehrte Krankenhausaufenthalte sowie Einschränkungen in der Lebensqualität sind oft Konsequenz einer Fraktur und können dabei zu einer geringeren Lebenserwartung führen. Die Sterblichkeitsrate bei einer Schenkelhalsfraktur liegt perioperativ bei ca. 6 %, wobei weitere 10-24 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach erlittener Schenkelhalsfraktur versterben [3].

Im Jahr 2003 erlitten rund 4,3 % der Osteoporosepatienten eine Fraktur. Die Gesamtkosten der Osteoporosetherapie beliefen sich dabei auf 5,4 Milliarden Euro [1], wobei 60 % der Kosten durch stationäre Aufenthalte im Zuge einer durch Osteoporose bedingten Fraktur verursacht werden.

Die Osteoporose zählt zu den kostenintensiven Volkskrankheiten [1]. Bedenkt man den demografischen Wandel in der Bevölkerung, so stehen Prävention, frühzeitige Diagnosestellung sowie eine leitliniengerechte Therapie der Krankheit an erster Stelle.

Die am meisten verwendete antiosteoporotische Therapie erfolgt in Deutschland mit Medikamenten aus der Gruppe der Bisphosphonate. Seit der Entdeckung ihrer antiresorptiven Eigenschaften in Knochenmineralisierungsprozessen in den späten 60er Jahren, wurden sie im klinischen Bereich vermehrt bei Knochenerkrankungen, die mit einer negativen Knochenbilanz einhergehen, eingesetzt. In einer Reihe von Studien konnte die Effektivität der Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose belegt werden [4–7]. Das seit 2009 sowohl für die postmenopausale Osteoporose bei Frauen, bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose, sowie bei der Osteoporose des Mannes zugelassene Präparat Zoledronat (Aclasta[®]) bietet die Möglichkeit einer

medikamentösen Therapie über eine jährliche Infusion. Für den Wirkstoff Zoledronat konnte bereits in großen multizentrischen Studien wie der “*The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivot Fracture Trial*” (HORIZON-PFT) und “*The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Recurrent Fracture Trial*” (HORIZON-RFT) eine Verringerung des Frakturrisikos belegt werden [8–10]. Des Weiteren konnte während der Therapie mit Zoledronat ein Anstieg der Knochendichte verzeichnet werden [9].

Als Vorteile einer jährlichen Infusion im Vergleich zur herkömmlichen oralen Therapie gelten dabei die Reduktion der von den Patienten oral einzunehmender Medikamente und somit die Vermeidung typischer gastrointestinaler Beschwerden. Dies führt im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten zu einer erhöhten Compliance bei den Patienten [8].

Die vorliegende Arbeit untersucht die jährliche Gabe von 5 mg Zoledronat i.v. in der Therapie bei Patienten mit schwerer Osteoporose und pathologischer Fraktur an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Universitätskliniken Gießen – Marburg, Standort Gießen.

Ziel einer Therapie mit Bisphosphonaten ist es das Risiko für eine erneute Fraktur zu reduzieren, sowie eine Steigerung der Knochendichte zu bewirken. In der vorliegenden Arbeit sollten folgende Schwerpunkte analysiert und ausgewertet werden:

1. Verlauf der corticalen und spongösen Knochen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe
2. Erneute Frakturen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe
3. Verlauf der knochenspezifischen Laborparameter
4. Nebenwirkungsprofil der intravenösen Zoledronsäuregabe und Akzeptanz unter den Patienten

2 Grundlagen und Literaturübersicht

2.1 Der Knochen

2.1.1 Anatomie und Morphologie des Knochens

Betrachtet man das menschliche Skelett makroskopisch, lassen sich anhand von Topografie und Funktion viele verschiedene Knochen deutlich abgrenzen. In den Extremitäten finden sich anteilmäßig die meisten Röhrenknochen. Der Schaft (Diaphyse, Corpus) verbreitert sich an beiden Enden zu den Epiphysen, welche von Gelenkknorpel überzogen sind und die Gelenkflächen bilden. Zwischen Diaphyse und Epiphyse befindet sich ein verbreiteter Knochenabschnitt, die Metaphyse (Abb. 2.1). Die Epiphysenfuge (zwischen Metaphyse und Epiphyse) besteht bis zum Abschluss des Wachstums aus Knorpel und verknöchert im Erwachsenenalter zur Linea epiphysealis. Die Metaphyse dient als Ursprung und Ansatz für Muskeln,

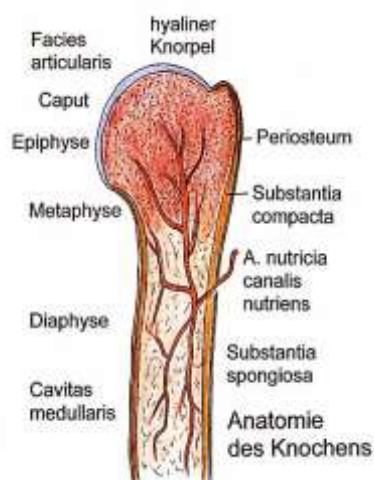


Abb. 2.1 Aufbau der langen Röhrenknochen. Quelle: IMC International Medical College

Bänder und Sehnen. Epiphysen und Metaphysen bestehen aus einem dichten Geflecht von Knochenbälkchen, der Substantia spongiosa.

Zwischen den Bälkchen befindet sich in der Regel das blutbildende, rote Knochenmark. Die äußere Knochenwand besteht aus kompaktem Knochengewebe, der Substantia corticalis.

Die Diaphysen bestehen hauptsächlich aus der Substantia compacta, wobei eine Substantia corticalis nicht weiter abgegrenzt wird.

Die Substantia compacta umgibt die Markhöhle, welche beim Erwachsenen mit gelbem Knochenmark ausgefüllt ist. Alle Knochen sind mit einer Knochenhaut (Periost) bedeckt. Lediglich an den Gelenkflächen sowie den Ansätzen von Muskeln, Bändern und Sehnen fehlt das Periost. Direkt vom Periost ziehen Kollagenfibrillen (Sharpey'sche Fasern) in das Kollagenfibrillensystem der Substantia corticalis ein und verankern somit das Periost fest am Knochen. Zudem werden durch Blutgefäße aus dem Periost die äußeren

Schichten der Corticalis versorgt. Als Endost wird die Knochenhaut bezeichnet, die als innere Hüllstruktur den Markraum auskleidet.

Betrachtet man die Mikrostruktur des Knochens, unterscheidet man zwischen kompakten Knochen (Substantia corticalis, Substantia compacta) und spongiösen Knochen (Substantia spongiosa).

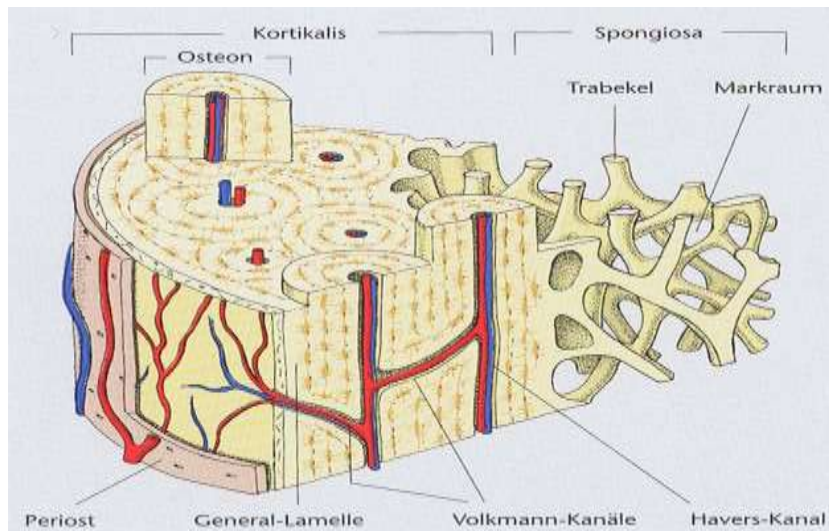


Abb. 2.2 Mikrostruktur des Knochens. Quelle: <http://www.biofachforum.ch>

Sowohl der spongiöse – als auch der kompakte Knochen sind in Lamellen organisiert. Beim kompakten Knochen werden Haupt-, Spezial- und Schaltlamellen unterschieden. Die äußeren und inneren Hauptlamellen bilden dabei zusammenhängende Schichten, die den Knochen nach außen und innen stabilisieren. Durch ständige Umbauvorgänge entstehen in den Speziallamellen Osteone, welche durch ein zentrales Blutgefäß charakterisiert sind. Der Ernährung des Knochens dienen zudem längs zur Achse verlaufende Blutgefäße in den Havers-Kanälen sowie quer verlaufende Gefäße in den Volkmann-Kanälen (Abb. 2.2).

Durch weitere Umbauvorgänge entstehen zwischen den Osteonen Schaltlamellen, die Bruchstücke ehemaliger Osteone darstellen. Bei der Spongiosa spricht man von sogenannten Spongiosatrabekeln, welche ebenfalls in Lamellen organisiert sind.

Die Trabekel stellen säulenförmige, verzweigte Strukturen dar, welche ein gitterartiges Netz bilden. Die Trabekel können sich dabei je nach Alter und

Beanspruchung den Druck- und Zugspannungen des Knochens nach ausrichten, man spricht dann von trajektorieller Spongiosaarchitektur (Abb. 2.3) [12].

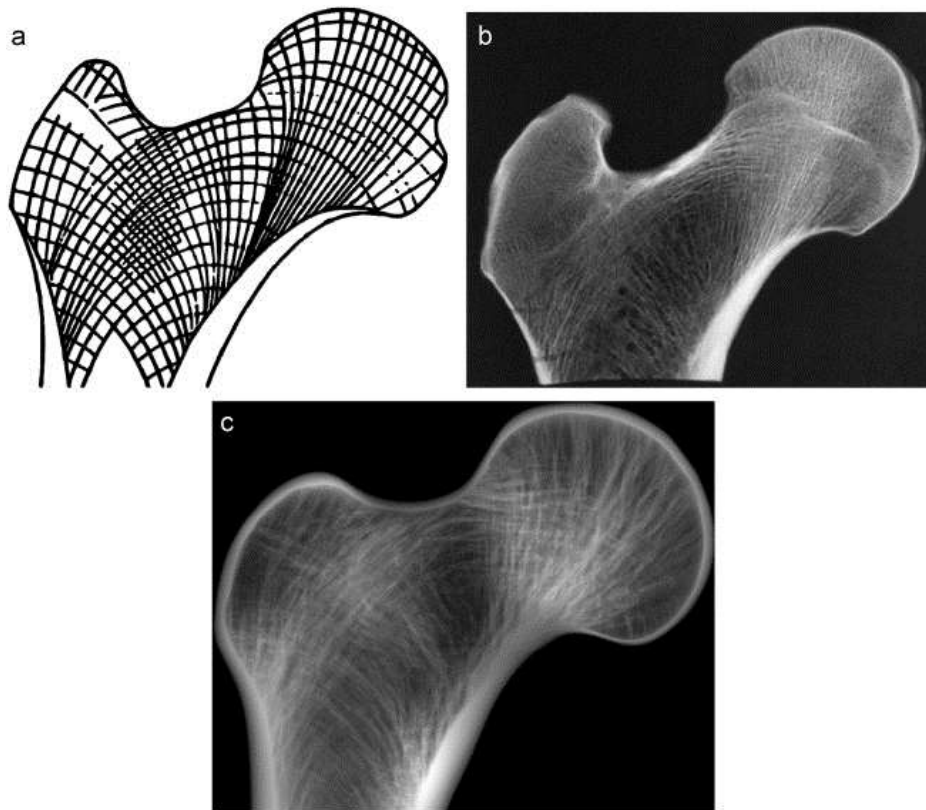


Abb. 2.3 Spongiosaarchitektur im Femur. a: schematische Darstellung, b: Röntgenaufnahme, c: simulierte Röntgenaufnahme nach Computerberechnung. *Quelle: Journal of Biomechanics Volume 44*

2.1.2 Zusammensetzung des Knochengewebes

Betrachtet man sich die Zusammensetzung des Knochengewebes (Tab. 2.1), so beträgt der Wassergehalt 10 – 20 %. Die wasserfreie Matrix besteht zu 30 % aus organischen und zu 70 % aus anorganischen Substanzen [11].

Knochengewebe			
Grundsubstanz		Zellen	Wasser
Anorganische Matrix 65 %	Organische Matrix 35 %	Osteoblasten, Osteozyten Osteoklasten endostale Belegzellen	10 – 20 %
Hydroxylapatit (Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen, Zink, Kupfer, Strontium, Blei)	Kollagen 90 %		
	Proteine, Lipide 10 %		

Tab. 2.1 Zusammensetzung des Knochengewebes [11].

Die organischen Komponenten werden zu 90 % aus Kollagen Typ I gebildet. Dabei bildet Kollagen Typ I typische Fibrillen, die durch Ausbildung einer α -Triplehelix die Zugfestigkeit des Knochens gewährleistet. Nach der kompletten Entkalkung erhält dieses System die Struktur der Knochenform aufrecht. Die übrigen 10 % der organischen Komponente entfallen auf folgende Proteine: Kollagen Typ V, Osteonectin, Osteocalcin, Matrix-G1A-Proteine, Osteopontin, Bone-Sialoprotein, Thrombospondin, Proteoglykane, Fibronectin sowie Serumalbumin. Zusammen mit dem Kollagen tragen diese Bestandteile einen wichtigen Beitrag zur Stoßfestigkeit und Biegsamkeit des Knochens bei.

Der anorganische Teil der Grundsubstanz besteht hauptsächlich aus Hydroxylapatit-Kristallen und geringen Anteilen aus Kalziumcarbonat und Kalziumhydrogenphosphat (Tab. 2.1). Neben den Hauptbestandteilen Kalzium, Phosphat und Karbonat finden sich noch weitere Anteile von Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen, Zink, Kupfer, Strontium und Blei. Durch diese Mineralsubstanz erhält der Knochen seine Festigkeit und Härte [12].

2.1.3 Spezifische Knochenzellen

Die spezifischen Zellen des Knochens stammen von mesenchymalen Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen) ab. Man unterscheidet zwischen Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und endostalen Saumzellen. Während die Osteoblasten von mesenchymalen Vorläuferzellen abstammen, entstehen Osteoklasten aus hämatopoetischen Stammzellen (Abb. 2.4).

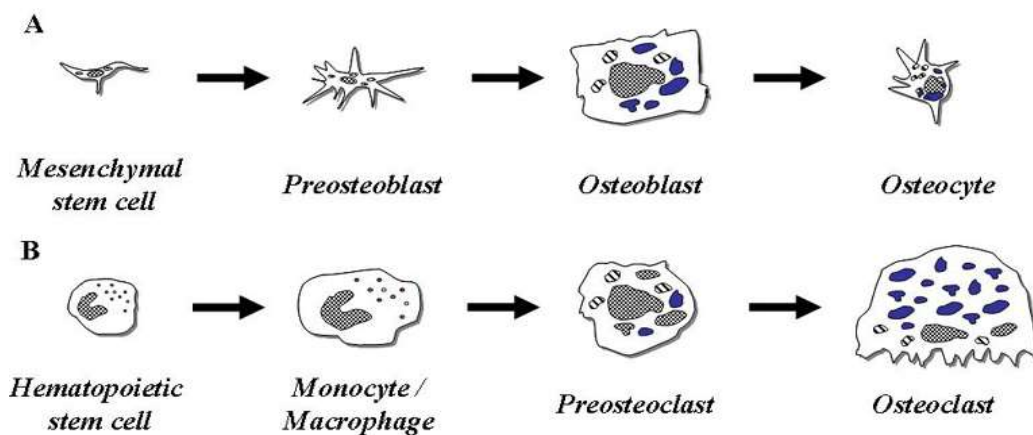


Abb. 2.4 Differenzierung der Osteoblasten (A) und Osteoklasten. (B). Quelle: *Frontiers in Bioscience* 14

Die einkernigen Osteoblasten sind reich an Ribosomen und rauen endoplasmatischen Retikulum (ER). Osteoblasten entstehen aus mesenchymalen Vorläuferzellen und entwickeln sich zu Osteozyten (Abb. 2.4). Dabei bilden Osteoblasten den wesentlichen Anteil des Osteoids aus. Aus länglichen Vorläuferzellen entwickeln sich bei Knochenkontakt die kuboiden Osteoblasten, welche sich an der Knochenneubildungszone pallisadenartig ausrichten. Die von Osteoblasten sezernierte Knochenmatrix besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ I, Osteokalzin, Osteonektin und Bone Morphogenic Protein (BMP). Durch die Aufnahme von Kalzium in die Osteoblasten und deren Weitergabe an das Osteoid wird das Osteoid verkalkt.

Die entscheidende Rolle dabei spielt die alkalische Phosphatase (ALP), das Kennmolekül der Osteoblasten [13]. Während des Vorgangs der Knochenneubildung werden die Osteoblasten in das Osteoid eingemauert. Sie wandeln sich dabei in

Osteozyten um, welche durch die Knochencanaliculi über gap junctions in ihren Zellfortsätzen weiterhin in Kontakt bleiben.

Als Osteozyten bezeichnet man in die verkalkte Knochenmatrix eingemauerte Osteoblasten. Sie enthalten deutlich weniger raues ER und einen spärlichen Anteil von Ribosomen. Die Zellen liegen in Osteozytenlakunen und sind über ihre Zellfortsätze in den Canaliculi miteinander verbunden (Abb. 2.5). Die Funktion der Osteozyten ist noch wenig erforscht. Man geht davon aus, dass sie eine wichtige Rolle bei dem Transport von anorganischen und organischen Stoffen spielen. Es wird zudem vermutet, dass Osteozyten als mechanosensorische Zellen einen wesentlichen Einfluss auf die funktionelle Adaption des Knochens haben [14]. Nach neuesten Erkenntnissen könnten demnach Osteozyten eine entscheidende Rolle in der Knochenneubildung im Erwachsenenalter spielen [14]. Da Osteozyten einen Anteil von 90 % der Knochenzellen einnehmen, wird ein Zusammenhang zwischen der Dichte der Osteozyten und der Knochendichte vermutet [15].

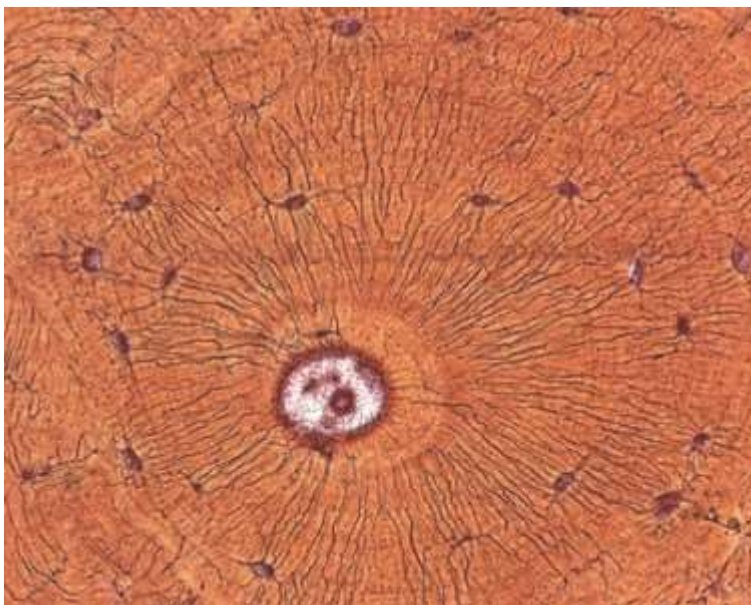


Abb. 2.5 Osteozyten in Lakunen mit zentralem Havers Kanal. *Quelle: Dr. Senckenbergische Anatomie Goethe-Universität Frankfurt am Main*

Als endostale Belegzellen oder "bone lining cells" bezeichnet man ruhende Osteoblasten an der Knochenoberfläche. Diese platten Zellen bilden einen kontinuierlichen Zellverband und stehen über gap junctions miteinander in Kontakt.

Man vermutet, dass die Belegzellen an der Aufrechterhaltung des Mineralhaushalts beteiligt sind, indem sie eine Art Blut - Knochen - Schranke mit einer Ionenbarriere bilden. Eine neue Theorie schreibt den Belegzellen eine entscheidende Funktion in der Aktivierungsphase der Osteoklasten zu. Auf der Zelloberfläche werden verschiedene Moleküle exponiert, welche mit den Rezeptormolekülen auf Osteoklastenvorläufern agieren und so zur Aktivierung führen. Eine weitere Überlegung postuliert, dass die Belegzellen wahrscheinlich Kollagenase sezernieren können, um den Osteoklasten eine erosionsfähige Oberfläche zu bereiten [16]. Bei den Osteoklasten handelt es sich um mehrkernige, azidophile Riesenzellen, welche sich von Monozyten des Knochenmarks ableiten. Dabei zeigen die Osteoklasten einige Gemeinsamkeiten mit Makrophagen auf [17]. Sie sind reich an lysosomalen Enzymen und besitzen zudem Antigeneigenschaften [18], die mit denen der Makrophagen vergleichbar sind. Ob sie jedoch an einer Immunantwort beteiligt sind, konnte noch nicht gezeigt werden. Die Hauptaufgabe der Osteoklasten besteht in der Knochenresorption. Charakteristisch ist die zur Knochenoberfläche stark gefaltete Zellmembran. Hier werden große Mengen an proteolytischen Enzymen freigesetzt. Dadurch graben sich Osteoklasten in die Knochensubstanz, wobei die Howship'schen Lakunen entstehen (Abb. 2.6).

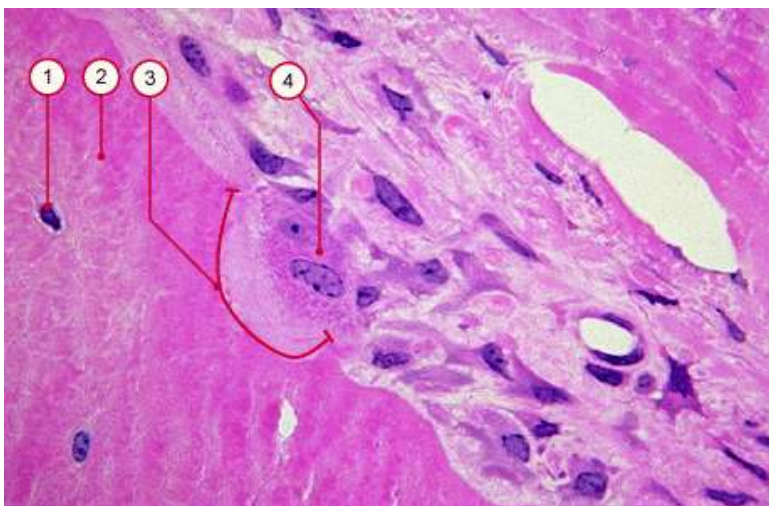


Abb. 2.6 Osteoklast in Howship'scher Lakune. 1) Osteozyt 2) Knochenmatrix 3) Howship'sche Lakune 4) mehrkerniger Osteoblast. *Quelle: Universität Freiburg, Zentrum für Anatomie*

Die meisten der sezernierten Proteine benötigen ein saures Milieu, weshalb die Osteoklasten ATP-abhängige Protonenpumpen an der Zellmembran besitzen. Durch sie kann der pH-Wert auf bis zu 3 gesenkt werden [19]. Reguliert wird die Rekrutierung sowie die Aktivierung und Differenzierung der Osteoklasten durch eine Reihe von Hormonen und Wachstumsfaktoren (Kap. 2.1.4). Dabei besitzen Osteoklasten auch Östrogenrezeptoren, wobei das Östrogen die Rekrutierung von Osteoklasten und damit den Knochenabbau unterdrückt [20].

2.1.4 Funktion des Knochens und Knochenstoffwechsels

Als wesentliche Aufgabe liegt dem Knochengewebe neben der Schutz- und Stützfunktion, die Regulation des Kalziumhaushalts zugrunde.

Zusammen mit Bändern und Gelenken bildet der Knochen den passiven Bewegungsapparat. Zudem liefert der Knochen eine stabile Schutzbarriere für die inneren Organe wie Gehirn (platte Schädelknochen), Herz und Lunge (Brustkorb) sowie Rückenmark und Beckeneingeweide. Der Schutz des blutbildenden Knochenmarks wird durch die Compacta gewährleistet. Die Spongiosa verstärkt besonders bei stark beanspruchten Abschnitten des Bewegungsapparates, durch die trajektorielle Ausrichtung der Trabekel, die Festigkeit des Knochens [21].

Durch sich ändernde mechanische Beanspruchung und Stoffwechsellagen ist der Knochen zeitlebens ständigen Umbauvorgängen unterlegen. Diese Umbauvorgänge, beim Knochen, „Turnover“ genannt, sind verantwortlich für Dynamik und Belastbarkeit. Bis zur Pubertät und dem Schließen der Wachstumsfugen spricht man beim Knochenwachstum vom sogenannten „Modelling“. In dieser Phase kommt es hauptsächlich zum Knochenaufbau und zur Ausbildung des menschlichen Skelettsystems. Ab der Adoleszenz spricht man vom „Remodelling“. Dabei finden mikroskopische Umbauvorgänge entsprechend der Dynamik und der mechanischen Belastung des Skelettsystems statt. Durch kontinuierlichen Ab- und Aufbau an gleichen Stellen des Knochens verändert sich das Skelett makroskopisch gesehen nicht mehr [2, 12].

Dieser durchgehend ablaufende Prozess des Ab- und Aufbaus ist normalerweise so balanciert, dass die Knochenbilanz stetig gleich bleibt. Diesen physiologischen Zustand des Gleichgewichts nennt man „Coupling“. Stimuliert wird dieser Prozess zum einen durch physikalische Einflüsse zum anderen durch Hormone. Durch mechanische Belastung bei Bewegung, eventuelle Mikrofrakturen sowie den Wachstumshormonen Thyroxin, PTH und Vitamin D wird der Knochenstoffwechsel angeregt.

Eine entscheidende Rolle im Knochenumbau nimmt dabei das RANKL-Osteoprotegerin System ein (Receptor Activator of NF- κ B Ligand).

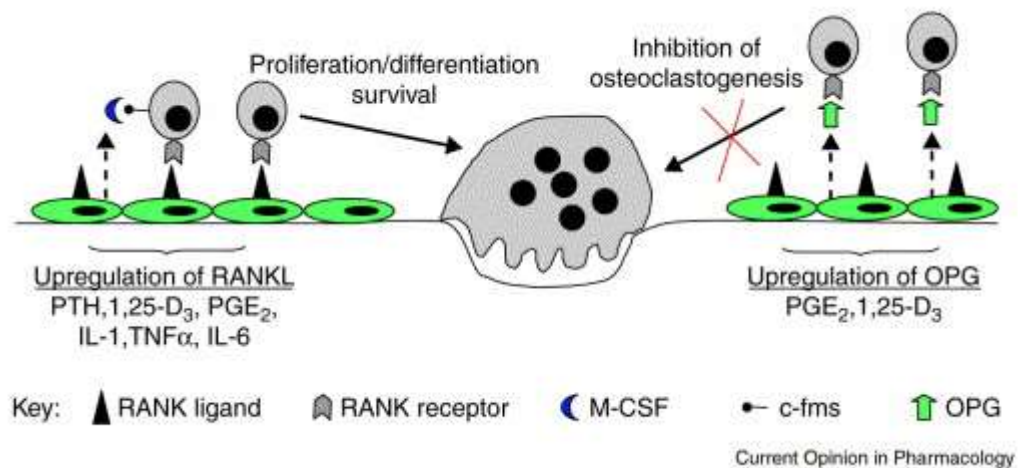


Abb. 2.7 Die Rolle des RANKL-OPG im Knochenstoffwechsel und Osteoklastogenese. Quelle: *Current Opinion in Pharmacology*

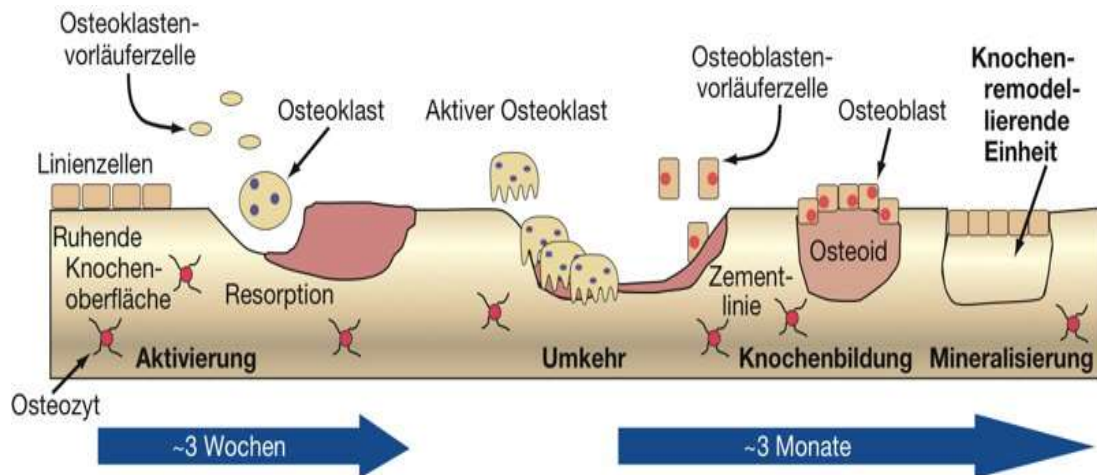
Dieses Zytokinsystem ist entscheidend für die Aktivierung und Genese von Osteoklasten (Abb. 2.7). Das von Osteoblasten und T-Lymphozyten sezernierte RANKL gehört zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) und führt in Verbindung mit, dem auf unreifen Osteoklasten befindlichen, RANK (Receptor Activator of NF- κ B) zur Differenzierung und Aktivierung reifer Osteoklasten. Der Gegenspieler Osteoprotegerin (OPG) stellt den Gegenspieler zu RANKL dar und gehört ebenfalls zur Familie der Tumornekrosefaktoren. Die vermehrte Bildung von OPG führt demnach zu einer Blockierung in der Differenzierung von Präosteoklasten zu Osteoklasten (Abb. 2.7). Beeinflusst wird das Gleichgewicht von OPG und RANKL dabei von Zytokinen, Hormonen und Medikamenten. Eine erhöhte

Produktion von RANKL und die damit vermehrte Knochenresorption wird dabei von PTH, Vitamin D3 und Glukokortikoiden beeinflusst. Unter dem Einfluss von TGF- β und Östrogen wird vermehrt OPG gebildet [22].

Kommt es zu einer Störung im Auf- oder Abbau sowie einem daraus resultierenden gestörten Knochenstoffwechsel, spricht man von „Uncoupling“. Wird bei der gestörten Selbstreparatur des Knochens nun über die Jahre mehr Knochen abgebaut als aufgebaut, kommt es zu einem Verlust der Knochenmasse. Es entsteht somit eine Osteoporose. Man unterscheidet bei den Gründen für eine negative Knochenbilanz drei Ursachen. Bei einer erhöhten Osteoklastenaktivität gepaart mit normaler Osteoblastenaktivität spricht man vom „high turnover“. Normale Osteoklasten bei verminderter Osteoblastenaktivität werden als „low turnover“ bezeichnet. Zeigen beide Zelltypen eine verminderte Aktivität, handelt es sich um eine Knochenatrophie [23].

Eine Abnahme der Knochenmasse hängt demnach mit einer Vielzahl aktivierender Faktoren und Zellabstimmung zusammen. Im Ganzen ist der genaue Ablauf des Knochenumbaus jedoch noch nicht verstanden. Er verläuft in Zyklen von etwa 120 Tagen und lässt sich in mehrere Phasen unterteilen (Abb. 2.8) [2].

In der Ruhephase befinden sich endostalen Belegzellen schützend auf der Knochenoberfläche. Alle Zellen weisen eine geringe Syntheseleistung auf. In der Aktivierungsphase kommt es zur Bereitstellung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen des Knochenmarks. Die endostalen Belegzellen ziehen sich zurück und es kommt zur Resorption der Kollagenmembran auf der Knochenoberfläche. In der Resorptionsphase kommt es durch die aktivierten Osteoklasten zum Knochenabbau. Es schließt sich die Umschaltphase an, in der die Osteoklasten ihre Arbeit einstellen und vermehrt Osteoblasten aktiviert werden.



Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

Abb. 2.8 Zyklus des Knochenumbaus. Quelle: Harrisons Innere Medizin

Zunächst findet eine Glättung der Resorptionslakune statt, bevor in der Anbauphase die Osteoidproduktion beginnt. Ist die Lakune durch die Osteoblasten mit Knochengrundsubstanz gefüllt, wird in der Mineralisationsphase das Osteoid mineralisiert und verknöchert. Der Zyklus ist somit beendet und alle Zellen befinden sich wieder in der Ruhephase (Abb. 2.8) [24].

Eng mit dem Knochenstoffwechsel ist der Kalzium- und Phosphathaushalt verknüpft. Kalzium ist im menschlichen Körper zu 99 % im Knochen gebunden. Der Rest lässt sich im Blut als Serumkalzium bestimmen.

Das Kalzium nimmt eine wichtige Rolle bei vielen Regulationsmechanismen der Zellen ein. Sinkt das Serumkalzium unter einen bestimmten Wert, kann durch PTH Kalzium aus dem Knochen mobilisiert werden [25, 26]. Die Kopplung des Kalziums mit dem Phosphathaushalt erklärt sich anhand des Löslichkeitsprodukts beider Ionen. Überschreiten beide Konzentrationen einen gewissen Wert, fällt Kalziumphosphat im Körper an und lagert sich vor allem im Knochen ab. Eine erhöhte Phosphatkonzentration bewirkt somit eine erniedrigte Kalziumkonzentration durch renale Ausscheidung und Ausfällung im Knochen, während ein niedriger Phosphatspiegel eine Hyperkalzämie durch erhöhte Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen bewirkt. Geregelt werden diese Mechanismen hauptsächlich durch die drei Hormone Calcitonin, PTH und Vitamin D [27].

2.2 Osteoporose

2.2.1 Definition

Im Alter zwischen 25 und 30 Jahren erreicht der Mensch seine maximale Knochendichte („peak bone mass“) [28]. Je nach genetischer Determination, Bewegungsausmaß, Ernährungsgewohnheiten und Hormonaktivität kann diese individuell variieren. Nach Erreichen des 30. Lebensjahres kippt die Knochenbilanz ins Negative und man verliert im Schnitt 1 % der Knochenmasse pro Jahr unabhängig von Geschlecht und Konstitution.

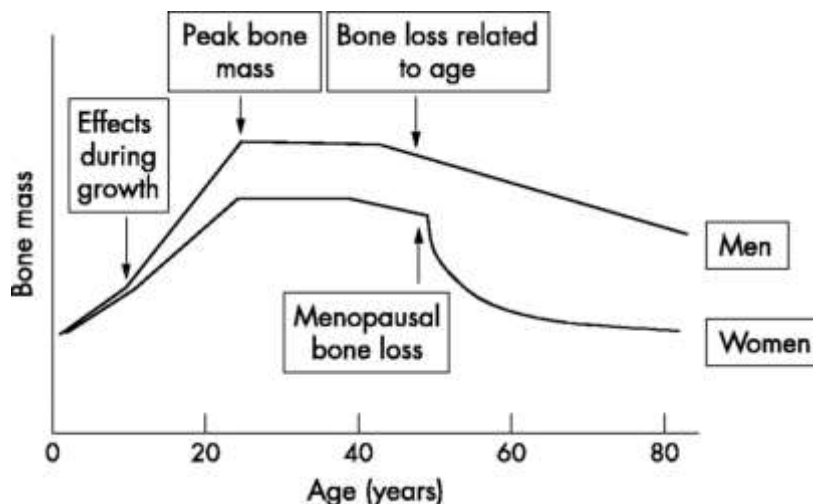


Abb. 2.9 Grafische Darstellung der „peak bone mass“. Quelle: Postgrad Med J

Bei Frauen kann dieser Verlust aufgrund des abfallenden Östrogenspiegels durch die Menopause auf bis zu 4 % pro Jahr ansteigen (Abb. 2.9). Eine in jungen Jahren durch ausreichende Kalziumzufuhr und Bewegung geschaffene solide Knochendichte kann also als Grundlage für eine lang anhaltende Stabilität des Skeletts gesehen werden [29]. Die heute am meisten akzeptierte Definition von Osteoporose geht aus dem „NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis“ des Jahres 2001 hervor.

Demnach ist „die Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit“ [30]. Bei einer

bereits aufgetretenen Fraktur oder Mehrfraktur spricht man dann von einer „manifesten Osteoporose“. Die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezieht sich bei der Definition der Osteoporose der Frau auf die gemessene Knochendichte. Nach diesen Kriterien ist der Schweregrad der Osteoporose mit der Knochendichte vergesellschaftet. Die Dichte wird als bone mineral density (BMD) angegeben und stellt den Gehalt an Kalziumhydroxylapatit (Ca-HA) im Knochen dar. Je nach verwendetem Messverfahren kann die Dichte in g/cm^2 oder g/cm^3 angegeben werden. Um einen einheitlichen Vergleich zu ermöglichen, wurde der T-Score und Z-Score entwickelt.

- T-Score: Abweichung des Messwertes von der maximalen Knochendichte („peak bone mass“), ausgedrückt in der Standardabweichung (SD).
- Z-Score: Alters – korrigierter Wert.

Die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Knochendichte werden noch in Kapitel 2.2.6 näher erläutert.

Stadium	BMD (T-Score)
Normalbefund	BMD unverändert (bis -1,0)
Osteopenie	BMD verringert keine Frakturen (-1,0 bis -2,5)
Präklinische Osteoporose	BMD verringert keine Frakturen (>-2,5)
Klinische „manifeste“ Osteoporose	BMD verringert Wirbelkörperfrakturen (>-2,5)

Tab. 2.2 Stadieneinteilung der Osteoporose nach der WHO 1994 [146].

Anhand von Tabelle 2.2 ist die unterschiedliche Definition von einer präklinischen Osteoporose ohne Frakturen und einer klinisch manifesten Osteoporose mit bereits eingetretenen Frakturen aufgezeigt. Der mit der BMD zusammenhängende T-Score

drückt die Standardabweichung der gemessenen BMD von der mittleren BMD eines geschlechtsgleichen, gesunden Referenzkollektivs im gleichen Alter aus.

2.2.2 Sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose

Den Stellenwert der Osteoporose kann man anhand zweier Gesichtspunkte festlegen. Durch den chronischen Verlauf der Erkrankung kommt es im Verlauf bei nahezu jedem Patienten zu einer oder mehreren krankheitstypischen Komplikationen. Durch andauernde Schmerzen in Ruhe und Bewegung sowie dem erhöhten Frakturrisiko kann es zu einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität kommen. Bezieht man sich auf die Daten der BONE-EVA Studie, waren im Jahr 2003 offiziell 7,8 Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland an Osteoporose erkrankt. Dies entspricht einem Anteil von 25,8 % bei den Überfünfzigjährigen, wobei bei den Männern 9,7 % und bei den Frauen 39,0 % betroffen waren. Bei Männern über 75 Jahren sind es gar 16 %, bei den Frauen über 59 % [1]. Die Prognosen für die kommenden 10 Jahre sehen einen deutlich wachsenden Anteil der Neuerkrankungen, was sich zum einen durch die stetig höher werdende Lebenserwartung, zum anderen aber auch sicherlich durch die verstärkte Diagnostik im Bereich der Osteoporose erklären lässt.

Aus ökonomischer Sicht wird dadurch die Osteoporose einen immer höheren Stellenwert einnehmen. Die BONE-EVA-Studie errechnete die Gesamtkosten in Deutschland auf 5,4 Milliarden €. Mehr als die Hälfte (56 %) entfiel dabei auf die Kosten für die stationäre Versorgung infolge von Frakturen. Die Ausgaben für Medikamente beliefen sich dagegen auf 17 %. Bedenkt man, dass 2003 lediglich 4,3 % aller Osteoporosepatienten, eine durch die Erkrankung bedingte Fraktur erlitten haben wird, deutlich, dass eine gezieltere Prävention und Diagnostik nötig sein wird, um die zwangsläufig steigenden Kosten kontrollieren zu können.

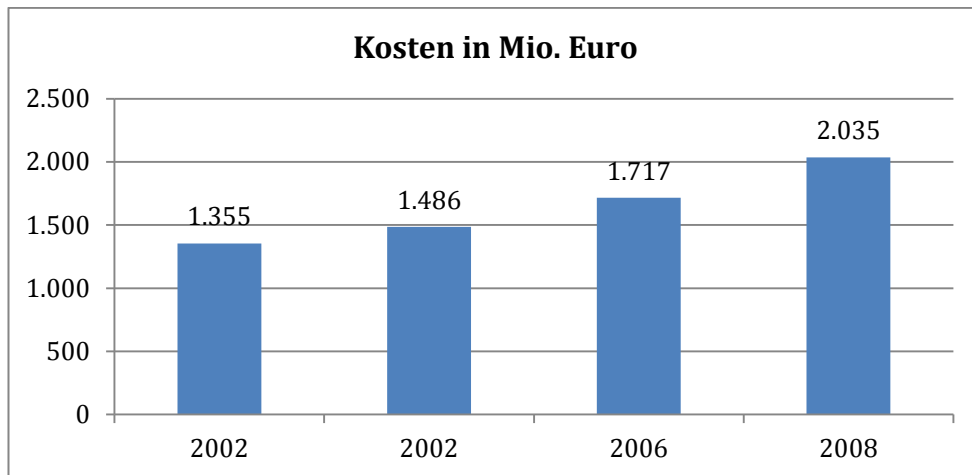


Abb. 2.10 Krankheitskosten der Osteoporose in Mio. € für Deutschland. *Quelle: Statistisches Bundesamt, Stand 2012*

Dabei steht die Vermeidung osteoporosebedingter Frakturen an erster Stelle. Eine zu spät diagnostizierte Osteoporose mit pathologischer Fraktur bedeutet für den Patienten deutliche Einschnitte in der Lebensqualität und meist auch eine finanzielle Belastung. Mit einem Verlust von 3,6 Millionen Arbeitstagen im Jahr durch Krankschreibung führt die Osteoporose auch zu einem erheblichen Produktivitätsverlust in der deutschen Wirtschaft [1]. Betrachtet man sich die Zahlen des Statistischen Bundesamtes wird deutlich das die Kosten für die Volkskrankheit Osteoporose stetig zunehmen (Abb. 2.10).

2.2.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung einer Osteoporose spielen viele beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren eine Rolle. Anhand von Tabelle 2.1 werden die Unterschiede zwischen den beeinflussbaren und den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose gezeigt. Wichtig wird diese Differenzierung bei der Prophylaxe sowie bei der Diagnostik und Therapieentscheidung einer Osteoporose.

Nicht beeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren
<u>Krankheiten</u> • Anorexia nervosa • Hyperprolaktinämie • Multiple Myelome • schwere primäre Hyperparathyreose • Hyperthyreose	<u>Lifestyle</u> • Bewegung • Nikotinabusus • Alkoholabusus • Ernährung ○ unzureichende Kalziumzufuhr ○ geringe Vitamin D-Aufnahme ○ hohe Phosphatzufuhr ○ hohe Proteinzufuhr • Vitamin D-Mangel durch zu geringe UV-Licht Exposition
<u>Genetik</u> • weibliches Geschlecht • kaukasische oder asiatische Rasse • positive Familienanamnese	<u>Medikamente</u> • langfristige Einnahme von Glukokortikoiden • GnRH-Agonisten/-Antagonisten • übermäßige Schilddrüsenhormonsubstitution • Heparin, Antazida, Laxanzien
<u>Physische Faktoren</u> • geringe „peak bone mass“	<u>Physische Faktoren</u> • niedriger BMI
<u>Operationen</u> • Oophorektomie • Gastrektomie	Stürze
Frakturen nach dem 45. Lebensjahr	

Tab. 2.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose

Anhand der Tabelle 2.1 wird die Heterogenität der Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Osteoporose deutlich.

Familiäre Vorbelastung und Geschlecht stehen in einem signifikanten Zusammenhang für eine Osteoporose. Frauen mit einer positiven Osteoporose in der Familienanamnese zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko selbst eine Osteoporose zu

entwickeln. Entscheidender Unterschied zum Mann ist dabei die in der Menopause sinkende Östrogenproduktion. Bereits prämenopausal kann es jedoch schon zu einer erhöhten Abnahme der BMD kommen [31]. Bei Männern lässt sich ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenabbau als Folge eines Testosteronmangels beobachten [32, 33].

Welchen Einfluss Östrogen auf den Knochenstoffwechsel hat, lässt sich anhand der Abbildung 2.7 erkennen. Durch Östrogen kommt es zu einer vermehrten Expression des Fas Ligand (FasL) auf Osteoklasten. Der FasL spielt eine wesentliche Rolle bei der Apoptose von Osteoklasten [147] und nimmt dabei einen wesentlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Ein Abfall der Östrogenkonzentration führt somit zu einer verminderten Apoptoserate von Osteoklasten.

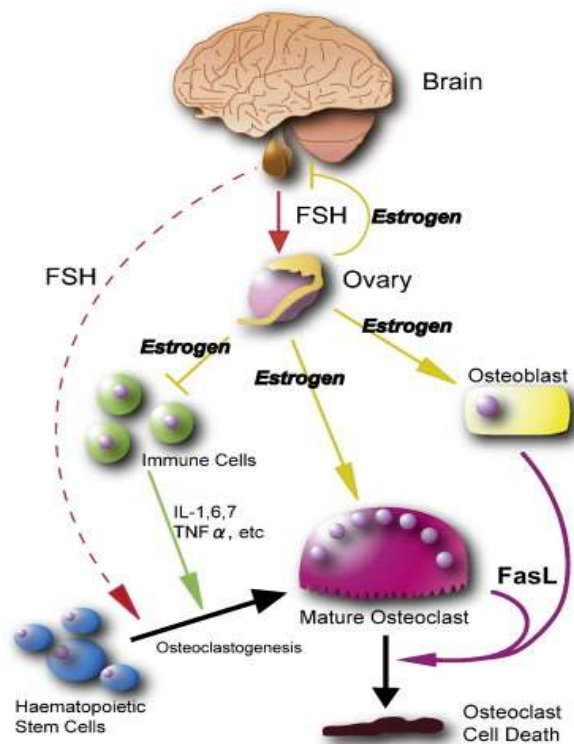


Abb. 2.11 Einfluss von Östrogen auf den Knochenstoffwechsel. Quelle: *Molecular and Cellular Endocrinology* Volume 310

Auf den Großteil der Risikofaktoren lässt sich jedoch Einfluss nehmen. In vielen Studien wurde gezeigt, dass ein allgemeiner Bewegungsmangel sowie unzureichende körperliche Aktivität zu den entscheidenden Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose zählen. Gezeigt hat sich dies besonders bei länger immobilisierten Patienten, die innerhalb von Wochen – Monaten bis zu 30 % der Knochenmasse vom Ausgangswert ihrer BMD verlieren können. Bei Astronauten konnte trotz eines speziellen Trainings in der Schwerelosigkeit gezeigt werden, dass eine fehlende

Belastung des Knochens zu einem Verlust der BMD führt. Der durchschnittliche Verlust der Knochendichte variiert dabei zwischen 2 % und 9 %. Dabei dauert es bis zu 9 Monate um 50 % der verlorenen BMD wieder zu regenerieren [34].

Bezieht man sich auf das Körpergewicht, nimmt ein niedriger BMI (>20) negativen Einfluss auf die BMD [35]. Eine geringere mechanische Belastung, ein verminderter Östrogenspiegel sowie die geringere Produktion von Östrogen in den Fettzellen, begünstigen die Entstehung einer Osteoporose und ein damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko. Übergewicht kann bei einer bestehenden Osteoporose zur vermehrten Keilwirbelbildung und Deckplattenbrüchen der Wirbelsäule führen. Zudem kommt es zu einer stärkeren Abnutzung der Gelenke.

Einen wesentlichen Stellenwert nehmen dabei das Konsumverhalten sowie der Lebensstil der Patienten ein. Als erwiesen gilt, dass sich Zigarettenrauchen negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirkt. Durch das Nikotin wird bei Frauen die Östrogenproduktion gehemmt und im Gegenzug in der Leber ein schnellerer Abbau des Hormons bewirkt [36]. Bei Männern und Frauen gleichermaßen wird zudem durch Nikotin die Aktivität der Osteoblasten gehemmt [37]. Durch Mangelernährung kann es bereits im Jugendalter zu einer negativen Knochenbilanz kommen. Wird zu wenig Kalzium mit der Nahrung aufgenommen, reguliert der Körper seinen Bedarf indem vermehrt Parathormon ausgeschüttet wird. Dadurch kommt es zur vermehrten Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen und damit zur Abnahme der BMD, was besonders bei jungen Frauen mit Anorexia nervosa zur frühen Entwicklung einer erniedrigten BMD führt [38].

Einen wichtigen, jedoch meistens nicht vermeidbaren Aspekt stellen Medikamente dar. Insbesondere die regelmäßige Einnahme von Glukokortikoiden geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Bei einer länger als ein Jahr andauernden Behandlung mit Kortison ist bei den betreffenden Patienten meist mit einer medikamenteninduzierten Osteoporose zu rechnen, welche häufig mit Frakturen einhergeht [39]. Des Weiteren werden vor allem immunsuppressive Substanzen (beispielsweise Cyclosporin A), Lithium, Heparin, Phenprocoumon, Antidepressiva und Antiepileptika bei einer chronischen Anwendung zu den knochenschwächenden Präparaten gezählt. Von Schilddrüsenmedikamenten wie L-Thyroxin geht man mittlerweile aus, dass der Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu vernachlässigen ist [40].

2.2.4 Einteilung der Osteoporose

Für die Einteilung der Unterformen der Osteoporose existieren eine Reihe verschiedener Modelle. Dabei ist es möglich, die Osteoporose zunächst nach klinischen Kriterien als auch nach osteodensitometrischen Messwerten in Schweregrade einzuteilen (Tab 2.2).

Knochenstoffwechsel	Ätiologie			
„low turnover“ ↔ „high turnove“	primäre Osteoporose	idiopathisch Juvenile		
		postmenopausale		
		senile		
	sekundäre Osteoporose	endokrinologisch		
		onkologisch		
		medikamentös		
		metabolisch		
		andere		
	Schweregrad der Erkrankung			
normal (bis T -1)	osteopenisch (T -1 bis -2,5)	präklinisch (>-2,5, keine Fraktur)	manifest (> -2,5, Frakturen)	

Tab. 2.2 Einteilung der Osteoporose.

Bei der Differenzierung der Osteoporose nimmt die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose eine zentrale Rolle ein. Die Unterteilung anhand des Knochenstoffwechsels in einen „low-oder high-turnover-Typ“ ist nach klinischem Standpunkt heute eher in den Hintergrund gerückt [2]. Den größten Anteil mit ca. 95 % des Patientenkollektivs macht die primäre Osteoporose aus. Dabei steht die Osteoporose als solitäre Erkrankung im Vordergrund. Unterschieden wird bei der primären Osteoporose anhand des Alters der Patienten, während sich die Krankheit manifestiert. Die Pathophysiologie der äußerst seltenen Form der

idiopathisch juvenilen Osteoporose ist noch nicht richtig geklärt. Die Krankheit manifestiert sich bei der idiopathisch juvenilen Osteoporose zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr und geht mit Wirbelkörperkompressionsfrakturen sowie starken Rückenschmerzen einher. Da es sich dabei um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, müssen zunächst Morbus Cushing, Osteogenesis imperfecta sowie andere Knochenmarkserkrankungen laborchemisch und per Knochenbiopsie ausgeschlossen werden [41]. Den größten Anteil Erkrankter bildet die postmenopausale Osteoporose (Typ I), welche stufenlos in die senile Osteoporose (Typ II) übergeht. Hauptsächlich sind dabei Frauen betroffen, wobei auch Männer durch einen Abfall der Sexualhormone von einer Typ I Osteoporose betroffen sein können.

Seltener sind die Untergruppen der sekundären Osteoporose, die ca. 5 % der Osteoporosepatienten ausmachen (Tab 2.2). Endokrinologische Ursachen für eine Osteoporose finden sich bei beiden Geschlechtern. Im Vordergrund steht ein Hypogonadismus. Dabei muss zwischen erworbenen und angeborenen Hypogonadismus unterschieden werden. Zudem können Hyperthyreose, Diabetes, Morbus Cushing und insbesondere ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreodismus (pHPT, sHPT) zu einer sekundären Osteoporose führen [42–44].

2.2.5 Pathophysiologie der primären Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt es sich um einen Verlust an funktionsfähigem Knochengewebe mit einhergehender Frakturanfälligkeit. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern begründet sich dies in den meisten Fällen durch einen Abfall der Sexualhormone Östrogen und Testosteron. Man spricht dann von einer primären (Typ I) Osteoporose, welche einen Anteil von 80 bis 90 % bei den Osteoporosepatienten ausmacht [2].

Bei Frauen führt der Ausfall von Östrogen zu einer verminderten Stimulation von Interleukin 6 und anderen Zytokinen, welche normalerweise die Osteoklastenaktivität hemmen [45]. Es kommt somit zu einer verstärkten Rekrutierung von Osteoklasten und damit zu vermehrtem Knochenabbau. Ein

Testosteronmangel bei Männern führt zu einem ähnlichen hormonbedingten Verlust an Knochensubstanz. Einen weiteren Faktor bei der Stimulation von Osteoklasten stellt der Fas Ligand (FasL) dar. Östrogen fördert die Expression des FasL auf den Osteoklasten, wobei die Aktivierung des FasL zu einer Apoptose und somit zu einer verminderten Aktivität der Osteoklasten führt [147].

Im fortschreitenden Alter geht eine Typ I Osteoporose in eine Typ II Osteoporose über. Ab dem 70. Lebensjahr kippt die Geschlechterverteilung. Bei der primären Osteoporose liegt der Anteil der Frauen bei 20:1 gegenüber den Männern, sind ab dem 70. Lebensjahr Frauen nur noch zweimal häufiger als Männer betroffen. Grund dafür ist im Alter die Abnahme der Osteoblastenaktivität, eine zunehmende Immobilität und eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Durch die verminderte Synthese von Vitamin D in der Niere kommt es zu einer Abnahme der Kalziumaufnahme in den Dünndarm. Daraus resultiert in den Epithelkörperchen eine gesteigerte Sekretion von Parathormon, was eine vermehrte Kalziummobilisation aus dem Knochen und damit einen gesteigerten Knochenabbau zur Folge hat. Eine Differenzierung beider Typen ab dem 70. Lebensjahr ist schwierig und kaum eine therapeutische Bedeutung [46, 47].

Zusammenfassend besteht das Krankheitsbild der Osteoporose in einem Verlust an Knochenmasse, was zu einer vermehrten Frakturanfälligkeit führt. Die oben beschriebenen Prozesse führen insgesamt zu einer negativen Knochenbilanz. Bei der primären Osteoporose betrifft der Verlust an Knochenmasse zunächst hauptsächlich die Spongiosa, während im fortgeschrittenen Stadium der senilen Osteoporose auch die Corticalis betroffen ist. Durch den Verlust an Knochenmasse in der trabekulären Struktur der Spongiosa kommt es zu Mikrofrakturen und im Verlauf zu vermehrten Knochenbrüchen (Abb. 2.12).

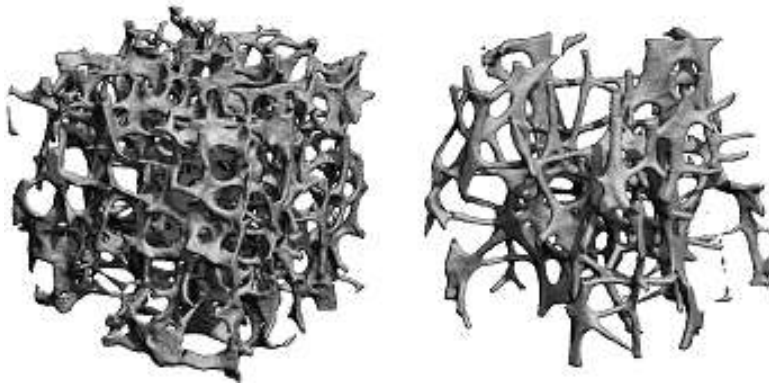


Abb. 2.12 trabekuläre Struktur bei normalem und osteoporotischen Knochen. *Quelle: Fa. Scanco Medical AG, Zürich, Schweiz*

2.2.6 Diagnostik

Grundsätzlich steht bei der Diagnostik der Osteoporose eine primäre Prophylaxe an erster Stelle. In der Praxis gilt es die beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose zu erkennen, um eine frühzeitige Prophylaxe zu betreiben. In den meisten Fällen wird eine Osteoporose jedoch erst diagnostiziert, wenn sie klinisch auffällig geworden ist. Die meisten Patienten fallen durch chronische oder akute Rückenschmerzen, bedingt durch die degenerative Veränderung der Wirbelsäule, auf. Die aktuelle Fassung vom Dachverband Osteologie e. V. (DVO) sieht in ihren Leitlinien daher die Empfehlungen für eine Basisdiagnostik bei Personengruppen mit definiertem Risikoprofil vor (Tab. 2.3).

Anhand von Tabelle 2.3 lassen sich die Indikationen zur Durchführung einer Basisdiagnostik erkennen. Dabei sollte jedoch bedacht werden, dass immer eine Basisdiagnostik eingeleitet werden sollte, sofern seitens des Arztes im Sinne des Patienten eine individuelle Notwendigkeit besteht.

Frauen	< 50 Jahre	50-60 Jahre	60-70 Jahre
Männer	< 60 Jahre	60-70 Jahre	70-80 Jahre
Singuläre Wirbelkörperfraktur 2.-3. Grades	+	+	+
Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.-3. Grades	+	+	+
Orale Glukokortikoide -7,5 mg ≥ 3 Monate*	+	+	+
Cushingsyndrom*	+	+	+
Subklinischer Hyperkortisolismus*	+	+	+
Primärer Hyperparathyreoidismus*	+	+	+
Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades ***	**	**	+
Orale Glukokortikoide <7,5 mg -3 Monate *		+	+
Therapie mit Glitazonen bei Frauen*		+	+
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz		+	+
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+
Therapie mit Aromatasehemmern* **		**	+
Antiandrogene Therapie* **		**	+
Rheumatoide Arthritis **		**	+
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+
Untergewicht (BMI <20 kg/m ²)*			+
Nikotinkonsum*			+
Multiple Stürze*			+
Immobilität*			+
Epilepsie / Antiepileptika*			+
Zustand nach B-II-Operation oder Gastrektomie			+
Diabetes mellitus Typ 1			+
TSH-Werte <0,3 mU/l*			+

Tab. 2.3 Indikation zur Basisdiagnostik nach DVO-Leitlinien 2009. * wenn Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet, ** Einzelfallentscheidung

Eine leitliniengerechte Basisdiagnostik sollte folgende Punkte enthalten:

- Anamnese
- Klinischer Untersuchungsbefund
- Knochendichtemessung mittels DXA
- Basislabor
- Röntgendiagnostik zum Ausschluss prävalenter Wirbelkörperfrakturen [48,49]

Bei den in Tabelle 2.3 beschriebenen Personengruppen besteht nach den Leitlinien ein 20 % höheres Risiko eine Wirbelkörperfraktur und / oder eine proximale Femurfraktur zu erleiden. Andere in Kapitel 2.2.3 beschriebene Risikofaktoren sind laut DVO als zu gering einzuschätzen, um eine Empfehlung zur Basisdiagnostik auszusprechen. Ergänzt wird Basisdiagnostik in den aktuellen Leitlinien durch den „Time up & go“- , „Chair-rising“- sowie den „Tandemstand“-Test. Diese drei Tests sollen in der Praxis eine Aussage über den Grad der Sturzgefährdung und somit eine genauere Einschätzung des Frakturrisikos bei dem Patienten ermöglichen.

2.2.6.1 Basislabor

Der Indikation für ein Basislabor sollten sich eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und die Knochendichtemessung anschließen. Ein Basislabor kann dabei Aufschluss über infrage kommende Differenzialdiagnosen, insbesondere Osteomalazie sowie Risikofaktoren für eine sekundäre Osteoporose bieten. In folgenden Fällen sollte nach den Leitlinien der DVO von 2009 immer eine laborchemische Untersuchung durchgeführt werden bei:

1. Frakturen, die bei Osteoporose gehäuft vorkommen:
 - a. Wirbelkörperfrakturen
 - b. Schenkelhalsfrakturen
 - c. distale Radiusfrakturen
 - d. Frakturen ohne adäquates Trauma
2. Aus Anamnese oder klinischem Befund ergeben sich Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären osteologischen Grunderkrankung
3. Bei einem T-Score < 2,0 in der DXA-Messung

Dabei ist das Basislabor vor jeder medikamentösen Therapie angezeigt, um eventuelle Kontraindikationen im Vorfeld auszuschließen.

Parameter	Fragestellung
Kalzium (Serum)	• pHPT, Hypercalciämie ↑ • sHPT, Hypocalciämie ↓
Phosphat (Serum)	• pHPT, sHPT • Hyper - Hypophosphatämie
ALP (Serum)	• Anstieg nach Menopause • Morbus Paget
GGT	• DD hepatisch bedingte ALP-Erhöhung
Kreatinin-Clearance	• Renale Osteopathie
Blutsenkung (BSG) / CRP	• Entzündliche Ursachen ↑ • DD multiples Myelom (BSG↑↑)
TSH	• Hyperthyreose
Serum-Eiweißelektrophorese	• Multiples Myelom

Tab. 2.4 Basislabor nach DVO-Leitlinien 2009.

Bei entsprechender Indikation kann das Basislabor aus Tabelle 2.4 um weitere Parameter erweitert werden. Entscheidend für die zu erhebenden Parameter ist jedoch immer die individuelle Einschätzung der Risikofaktoren des jeweiligen Patienten.

Besteht patientenindividuell der Verdacht auf das Vorliegen einer sekundären Osteoporose, kann das Labor um die in Tabelle 2.5 erfassten Parameter erweitert werden.

Parameter	Fragestellung
Testosteron / Östrogen	Hypogonadismus
Kalzium im Urin	Idiopathische Hyper- oder Hypocalciurie (24h-Sammelurin)
Parathormon	pHPT, sHPT
25-Hydroxy-cholecalciferol	Vitamin-D-Mangel
GOT, GPT	Ausschluss einer Lebererkrankung
Pyridinoline	bei v. a. irregulären Knochenabbau (z. B. Mamma-Ca., Bronchial-Ca)

Tab. 2.5 Erweiterung des Basislabors.

2.2.6.2 Bildgebung

Das Standardverfahren bei Patienten mit Rückenschmerzen und dem Verdacht auf eine Osteoporose ist nach wie vor das konventionelle Röntgen der Wirbelsäule in zwei Ebenen. Obwohl eine verminderte Knochendichte erst bei einem Verlust von 30-40 % der Knochensubstanz im Röntgenbild sichtbar wird, lassen sich insbesondere abgelaufene oder frische Frakturen sowie degenerative Veränderungen der Wirbelsäule diagnostizieren [50].

Als zusätzliche radiologische Zeichen gelten bei der Osteoporose Wirbelkörperdeformierungen:

- Bildung von Keil-, Fisch- oder Plattwirbeln
- Auffällige Rahmenstruktur der Wirbelkörper als Ausdruck des Spongiosaschwundes bei erhaltener Corticalis
- Verminderte Schattendichte
- Strähnige Wirbelkörperstruktur als Zeichen des trabekulären Knochenschwundes
- Ballonierung der Bandscheibenräume

Bei unklaren Rückenbeschwerden lassen sich bereits mit einer konventionellen Röntgenaufnahme der Wirbelsäule wichtige Differenzialdiagnosen zur Osteoporose abgrenzen.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen im Nativröntgen sind mit ihren charakteristischen Veränderungen in Tabelle 2.6 zusammengefasst:

Differenzialdiagnose	Bildgebung
Osteomalazie	• verwaschene Struktur der Spongiosa • Looser-Umbauzone
Maligne Knochenläsion	• osteolytische Metastasen • osteoblastische Metastasen
HPT	• Sandwich-Wirbel • pseudozystische Aufhellung • verwaschene Spongiosa
Degenerativ-Entzündliche Veränderungen	• Osteophyten • spangenförmige Verknöcherung
Fluorose	• marmordichte Wirbelkörper • Verkalkung der Längsbänder

Tab. 2.6 Differenzialdiagnosen im nativen Röntgen.

Das Nativröntgen hat demnach immer noch einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Zur Früherkennung einer sich entwickelnden Osteoporose ist es jedoch nicht geeignet. Als Therapiekontrolle zur Erfassung von erneuten osteoporosebedingten Frakturen ist das Röntgen in zwei Ebenen jedoch unverzichtbar [51].

Andere bildgebende Verfahren spielen in der Diagnostik der Osteoporose eher eine untergeordnete Rolle. In der Skelettszintigrafie lassen sich zwar bereits nach 2 Tagen durch die Verwendung von ^{99m}Tc -markierter Bisphosphonate lokale Läsionen oder Frakturen im Knochen nachweisen [52]. Durch die begrenzte strukturelle Darstellung

bedarf es jedoch einer weiteren Bildgebung (z. B. durch ein CT), um eine im Szintigramm auffällige Anreicherung abzuklären. Eine Auffälligkeit im Szintigramm allein kann demnach zu keiner Therapieentscheidung führen.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) bietet als einziges Verfahren die Möglichkeit einer Beurteilung der Wirbelsäule ohne Strahlenbelastung. Dabei ist die MRT das Mittel der Wahl zur Erfassung fraglich maligner Knochenprozesse, insbesondere dem multiplem Myelom sowie Knochenmetastasen. Frische Wirbelfrakturen lassen sich durch die Entstehung eines Knochenödems ebenfalls diagnostizieren [53]. Zudem bietet die MRT die Möglichkeit zwischen malignen und osteoporotischen Frakturen zu unterscheiden [54].

Die Computertomografie bietet die Möglichkeit zwischen Spongiosa und Corticalis zu differenzieren [55]. Damit lassen sich besonders genau und frühzeitig degenerative Veränderungen in der Knochenstruktur erkennen. In der Schnittbildgebung ist es zudem möglich eine Hinterkantenbeteiligung bei einer vorliegenden Wirbelkörperfraktur zu erkennen. Dies stellt ein relevantes Kriterium zur Indikation einer operativen Versorgung dar.

Eine weitere Möglichkeit bietet die Knochendichtemessung mittels Computertomografie, welche zusammen mit der DXA eine Standardmethode zur Bestimmung der Knochendichte darstellt [56]. Die quantitative Computertomografie (QCT) bietet die Möglichkeit einer genauen dreidimensionalen Lokalisation des Messvolumens.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben, zeichnet sich die Osteoporose primär durch eine Verringerung der Knochendichte aus. Für eine erfolgreiche Prävention oder Therapie ist es demnach von Bedeutung, frühzeitig einen vermehrten Verlust von Knochenmasse zu erkennen. Derzeit existieren mehrere Methoden, die in der Praxis angewandt werden, um die Knochendichte bei einem Patienten zu messen. Im folgenden Abschnitt werden die derzeit am meisten genutzten Methoden näher erläutert.

Die momentan am häufigsten angewandte Methode zur Bestimmung der Knochendichte ist die sogenannte *Dual Energy X-Ray Absorptimetry* (DXA). Als Prinzip gilt, dass mit zwei Energiestrahlen von unterschiedlicher Stärke gemessen wird. Je nach zu messender Körperregion (Wirbelsäule, Schenkelhals, Gesamtfemur)

wird der Strahlengang posterior-anterior oder lateral eingestellt, wobei am Ende die Energie gemessen wird, die durch den Körper gelangt ist. Gemessen wird bei der DXA-Methode hauptsächlich an der LWS sowie am Gesamtfemur und Femurhals.

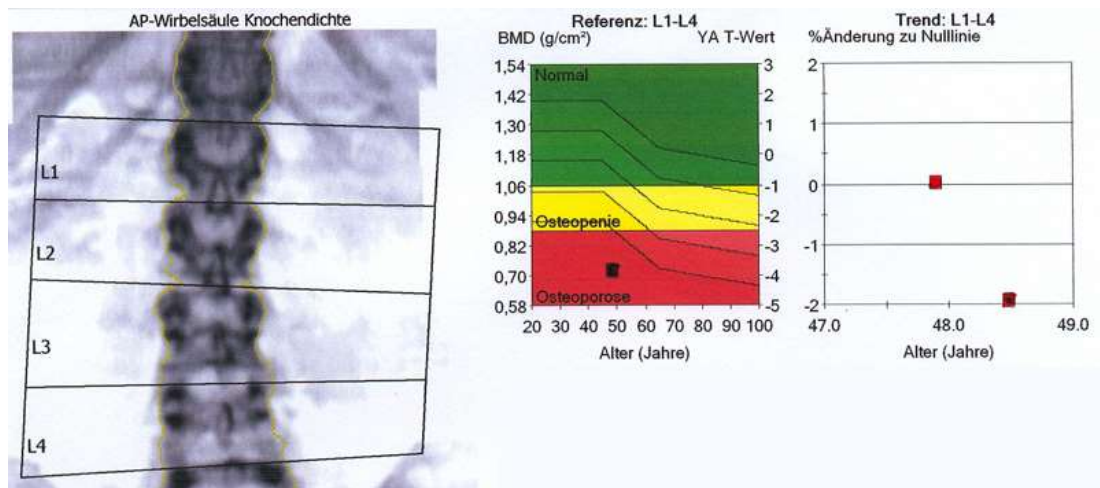


Abb. 2.13 Beispiel einer DXA-Messung an der LWS mit Auswertung. Quelle: <http://media.internisten-im-netz.de>

Ein Computer berechnet dann den Mineralgehalt des Knochens, wobei durch die zwei unterschiedlich starken Strahlen der weichteilbedingte Absorptionsanteil ermittelt und eliminiert werden soll. Als Ergebnis wird innerhalb der definierten Fläche (LWS, Femur oder Femurhals) der Mineralgehalt in g/cm^2 angegeben. Vorteile einer DXA-Messung sind die niedrige Strahlenbelastung (1/10 – 1/100 einer normalen Röntgenaufnahme) [57], kurze Untersuchungsdauer sowie die großen Erfahrungswerte durch eine hohe Anzahl von Studien. Aus diesem Grund wird die Messung per DXA momentan von der DVO als Standardverfahren zur Knochenichtemessung empfohlen [48]. Zudem ist die Messung sehr preiswert (ca. 30€) und die Geräte sind weit verbreitet. Als Nachteil muss man die fehlende Differenzierung zwischen Spongiosa und Corticalis sowie bei älteren Menschen fälschlicherweise hohe Werte durch degenerative Prozesse wie Osteophyten oder eine starke Verkalkung der abdominalen Blutgefäße (verkalkte Aorta abdominalis) anführen [58].

Eine weitere radiologische Methode zur Knochendichtebestimmung ist die quantitative Computertomografie. Ein Computertomograf fertigt dabei Schnittbilder der jeweils zu untersuchenden Körperregion an. Zunächst wird bei der Messung ein seitliches Radiogramm der LWS angefertigt. Dabei werden die Schichtebenen der zur messenden 1.- 3. Lendenwirbelkörper festgelegt. Der Patient liegt bei der Messung auf einem Phantomkörper mit einer festgelegten Dichte. Dadurch lassen sich untersuchungs- und geräteabhängige Einflüsse minimieren. An dem Phantomkörper wird die gemessene Dichte der Wirbelkörper verglichen. Auch bei dem QCT wird mittels der 2-Spektren-Untersuchung der Weichteilfehler minimiert. Als Wert wird bei der Untersuchung mittels QCT der Gehalt an Kalzium-Hydroxylapatit pro Kubikzentimeter (Ca-HA mg/ml) angegeben. Das QCT bietet einige Vorteile gegenüber der DXA. Durch die dreidimensionale Erfassung des Messvolumens ist eine exaktere Bestimmung der tatsächlichen Dichte möglich [58]. Durch die Differenzierung zwischen Spongiosa und Corticalis lassen sich bereits sehr früh Verluste an der trabekulären Struktur der Spongiosa aufzeigen [59]. Zudem wird in Studien gezeigt, dass ein QCT präziser sowie mit einer höheren Reproduzierbarkeit die Knochendichte messen kann [60]. Nachteilig gegenüber den anderen Methoden sind die hohen Anschaffungs- und die damit verbundenen Untersuchungskosten sowie die höhere Strahlenbelastung. Die Strahlenexposition bei einem QCT an der Lendenwirbelsäule liegt bei etwa 60-100 μ Sv. Eine vergleichbare DXA an der LWS kommt auf etwa 1-7 μ Sv. Eine Verlaufskontrolle in kurzen Intervallen sollte daher per DXA erfolgen. Ein weiteres Problem sind die fehlerhaften Messungen bei frisch frakturierten Lendenwirbelkörpern sowie nicht mögliche Messungen bei einem hohem Anteil an Fremdmaterial (z. B. einliegender Fixateur interne).

Ein weiteres, immer populärer werdendes, Prinzip der Dichtemessung beruht auf Ultraschallwellen. Die quantitative Ultraschallmessung (QUS) nutzt Abschwächung und Geschwindigkeit von Ultraschallwellen aus. Bei der Messung wird ein kombinierter Schallsender und Empfänger an den gegenüberliegenden Knochenseiten positioniert. Daher eignet sich diese Methode nur bei gut zugänglichen Knochenpunkten (Tibia, Calcaneus, Phalangen, Radius). Für die Messung am Calcaneus konnten bereits gute Ergebnisse erzielt werden [61, 62]. Die Messergebnisse werden in m/s angegeben und liegen im Mittel zwischen 1800 und

2200 m/s. Je höher der Wert, desto dichter die Knochenmasse. Der Vorteil der Methode liegt bei den geringen Kosten, der einfachen und schnellen Durchführbarkeit sowie der fehlenden Strahlenbelastung, was zu einer hohen Akzeptanz bei den Patienten führt. Jedoch existiert momentan kein standardisiertes Verfahren für die Methode. Zudem muss man sagen, dass bei Normalwerten an den Phalangen eine Osteoporose in der Wirbelsäule oder der Hüfte nicht auszuschließen ist. Da jedoch LWS und Schenkelhals als Hauptfrakturorte bei einer Osteoporose gelten, kann die QUS in der Basisdiagnostik der Osteoporose keinen großen Stellenwert einnehmen. Die Ergebnisse der QUS-Untersuchung sind demnach nicht mit anderen, etablierten radiologischen Methoden zu vergleichen.

Als Interpretation der Ergebnisse dient die Einteilung der Osteoporose nach der WHO (Tab. 2.2). Demnach ermöglicht die Einführung der T- und Z-Scores eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Der T-Score gibt dabei die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines geschlechtsgleichen Vergleichskollektivs im Alter von 30 Jahren an. Man vergleicht also den Istzustand des Knochens mit einem Vergleichskollektiv in der Zeit der „peak-bone-mass“. Liegt der T-Score bei einem Patienten zwischen 0 und -1, spricht man von einem Normalbefund. Zwischen -1 und -2,5 ist die Osteopenie definiert. Sinkt der gemessene T-Score auf unter -2,5 Standardabweichungen liegt, laut WHO definitionsgemäß eine Osteoporose vor. Das Problem bei dem T-Score ist, dass der Messwert immer mit dem jungen Vergleichskollektiv aus der Zeit der „peak-bone-mass“ verglichen wird. Der Anteil an Osteoporosepatienten bei den über 70-jährigen wäre demnach größer als 50 %.

Aus diesem Grund wurde der Z-Score eingeführt, welcher die Abweichung vom Mittelwert eines alters- und geschlechtsgleichen Vergleichskollektivs angibt. Zusammenfassend kann man sagen, dass der T-Score zur Diagnosestellung einer Osteoporose angewandt werden kann, da er den Istzustand des Knochens beschreibt. Der Z-Score hingegen bezieht nicht den altersphysiologischen Knochendichteverlust mit ein. In der Literatur findet sich für den Z-Score eine höhere Aussagekraft für das zugrunde liegende Frakturrisiko bei der untersuchten Person [63, 64].

2.2.7 Therapie und Prophylaxe

Es gibt bei der Therapie und Prophylaxe der Osteoporose mehrere Ansätze. Primär sollte zunächst das Frakturrisiko minimiert und die in Kapitel 2.2.3 beschriebenen beeinflussbaren Risikofaktoren wenn möglich vermieden werden. Für die medikamentöse Therapie einer Osteoporose stehen zwei Gruppen von Medikamenten zu Verfügung. Die eine Gruppe verhindert den vermehrten Knochenabbau, die andere verstärkt den Knochenaufbau. Welche Therapie angezeigt ist, sollte individuell bei jedem Patienten entschieden werden. Tabelle 2.7 zeigt eine Übersicht der möglichen medikamentösen Therapie bei Osteoporose.

Antiresorptive Präparate	Osteoanabole Präparate
• Bisphosphonate • Raloxifen • Calcitonin • Östrogene	• PTH • Teriparatid • Denosumab • Fluoride • Strontium-Ranelat • Anabolika • Testosteron

Tab. 2.7 Verfügbare Medikamente mit Einfluss auf den Knochenumbau.

Über den Zeitpunkt und die Auswahl eines Medikaments sieht die aktuelle Leitlinie der DVO-Verordnung folgende Indikationen vor:

- stattgefundenen Wirbelkörperfraktur
- Hochdosistherapie mit Glukokortikoiden
- niedrige Knochendichte mit und ohne spezifische Risikofaktoren
- Unterschreitung des T-Scores in Abhängigkeit von Geschlecht und Lebensalter (Tab. 2.8)

Frauen	Männer	T-Score
Lebensalter in Jahren		
<50	<60	-4,0
50-60	60-70	-4,0
60-65	70-75	-3,5
65-70	75-80	-3,0
70-75	80-85	-2,5
>75	>85	-2,0

Tab. 2.8 Einleitung einer medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von Alter, T-Score und Geschlecht.

Parathormon, Teriparatid

Das körpereigene Hormon PTH und das rekombinante PTH-Fragment Teriparatid fallen unter die Gruppe der osteoanabolen Medikamente und sollen primär die Osteoblasten stimulieren, um einen verstärkten Aufbau von Knochensubstanz zu bewirken. Durch die Stimulation der Osteoblasten setzen diese auch vermehrt Zytokine frei, welche zu einer Aktivierung der Osteoklasten führen. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der osteoanabole Effekt überwiegt und es zu einem Gewinn von Knochenmasse kommt [65, 66]. Momentan ist eine Behandlung jedoch nur für einen Zeitraum von 18 Monaten zugelassen, was eine anschließende Weiterbehandlung mit antiresorptiven Substanzen bedingt, um die neu gewonnene Knochenmasse zu erhalten.

Calcitonin

Wie PTH gehört Calcitonin zu den körpereigenen Hormonen. Eine zusätzliche Substitution führt zur vermehrten Hemmung der Osteoklasten, was über eine Zunahme der Knochendichte in einigen Studien nachgewiesen werden konnte [67, 68]. Einen zusätzlichen Effekt lässt sich durch die zentral wirkende Analgesie

erzielen, wobei dies zu einer Linderung der oft bei Osteoporose auftretenden Rückenschmerzen führt [69].

Östrogene, Testosteron, Anabolika und Raloxifen

Wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, führt ein Abfall des Sexualhormons Östrogen in der Menopause zu einem gehäuftten Auftreten einer Osteoporose. Primär sollte daher eine Therapie zunächst nur bei postmenopausalen Frauen erfolgen. Jedoch stellt ein vermehrtes Auftreten gynäkologischer Krebserkrankungen in einigen Studien den Einsatz von Östrogenen in eine erneute Diskussion. Zwar konnte in der Women's Health Initiative Study (WHI) aus dem Jahr 2003 gezeigt werden, dass ein Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen gesenkt wird, es jedoch gleichzeitig zu einem vermehrten Auftreten von Brustkrebs kam [70, 71].

Raloxifen zählt zur Stoffklasse der „ Selective-Erstrogen-Receptor-Modulators “ (SERMs). Raloxifen stellt in dem Sinne kein Hormon dar, wirkt jedoch gezielt an selektierten Östrogenrezeptoren. Damit sollen die SERMs die positiven Effekte einer Östrogentherapie ohne die unerwünschten Nebenwirkungen erzielen [72].

Bei den Männern kommt, insbesondere bei einem Hypogonadismus, der Einsatz von Testosteron und Anabolika-Präparaten infrage, wenn ein Prostatakarzinom als absolute Kontraindikation ausgeschlossen werden kann. Durch eine wirksame Hemmung der Knochenresorption konnte bereits in Studien ein Gewinn an Knochenmasse beobachtet werden [73].

Fluorid

Durch die gleichzeitige Stimulation von Osteoblasten und Aufnahme von Fluoridapatit in das Osteoid kommt es zunächst zu einem vermehrten Knochenaufbau, welcher radiologisch zu einer erhöhten Knochendichte führt. Die Therapie mit Fluorid führt zu keiner größeren Senkung des Frakturrisikos als die alleinige Substitution von Vitamin D und Kalzium [74]. Die Therapie mit Fluorid spielt heute kaum noch eine Rolle.

Kalzium

Kalzium gilt als Basis für die Grundlage einer soliden Knochenmasse. Dabei ist besonders die Zufuhr von Kalzium im Wachstumsalter bis zum Erreichen der „peak bone mass“ entscheidend. Empfohlen wird eine tägliche Zufuhr von 1- 1,5g Kalzium. Dieser Bedarf lässt sich durch die bewusste Ernährung mit Milchprodukten decken. Ist dies nicht möglich, beispielsweise bei dem Vorliegen einer Laktoseintoleranz, kann Kalzium in Form von Tabletten als Nahrungsergänzung zugeführt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass bereits die ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitaminen das Risiko einer Fraktur bei Osteoporose deutlich reduzieren kann [134].

Vitamin D

Neben der Mineralisation des Osteoids führt Vitamin D auch zu einer verstärkten Kalziumresorption in Niere und Darm sowie zu einer PTH-Suppression. Empfohlen wird eine Gabe von 800 IE (40IE entsprechen 1 µg) täglich. In Studien konnte dabei gezeigt werden, dass ab einer Zufuhr 800IE Vitamin D täglich, das Risiko für eine osteoporosebedingte Fraktur reduziert werden kann [132]. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, so dass die inaktive Vorstufe von Vitamin D nicht mehr umgewandelt werden kann, ist es möglich direkt den aktiven Metaboliten Calcitriol zu substituieren.

Ranelat

Strontium-Ranelat wirkt sowohl osteoanabol als auch antiresorptiv. Dabei steigert Ranelat die Differenzierung der Vorläuferzellen der Osteoblasten sowie die Kollagensynthese in reifen Osteoblasten. Dies führt zu einer Erhöhung der Knochensubstanz. Zudem hemmt Ranelat die Osteoklastendifferenzierung, was wiederum zu einer verminderten Knochenresorption führt.

In Studien konnte bereits die Effektivität von Ranelat anhand der Reduktion von vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen gezeigt werden [148, 149].

Bisphosphonate

Die Bisphosphonate zählen zu den antiresorptiven Präparaten und gelten als verbreitetste Stoffklasse in der medikamentösen Osteoporosetherapie. Auf die Stoffklasse der Bisphosphonate wird ausführlich in Kapitel 2.3 eingegangen.

Analgesie bei osteoporotisch bedingten Schmerzen

Als konservative Therapie bei Wirbelkörperfrakturen sieht die Leitlinie der DVO zunächst eine Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema vor. Zudem sollte eine schnellstmögliche Mobilisierung erfolgen, um Komplikationen einer langen Immobilitätsphase zu vermeiden.

2.3 Bisphosphonate

Die chemische Stoffklasse der Bisphosphonate (BPS) ist bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Erstmals wurden BPS 1865 von deutschen Chemikern synthetisiert. In den sechziger Jahren wurde unter H. Fleisch der Grundstein für die Anwendung von BPS in der Medizin gelegt. Als Ausgangspunkt dabei gelten die in der Industrie zum Lösen von Kalziumkarbonaten eingesetzten Pyrophosphate (PPS) [76, 77]. Zunächst als Präparat zur Hemmung der Kalzifizierung im Weichgewebe erforscht [78], wurden BPS schnell als potente Inhibitoren von übermäßiger Knochenresorption entdeckt [79]. Seitdem wurden BPS als Wirkstoffe zu Behandlung von Knochenerkrankungen, insbesondere der Osteoporose entwickelt und eingesetzt [7].

2.3.1 Chemische Struktur und pharmakologische Eigenschaften

Als Bisphosphonate werden chemische Verbindungen bezeichnet, in denen zwei Phosphoratome über ein Kohlenstoffatom miteinander verbunden sind (P-C-P). Dabei stellen sie metabolisch stabile Analoga zu den natürlich vorkommenden PPS,

welche über ein zentrales Sauerstoffatom (P-O-P) verbunden sind, dar. Durch die Verbindung der zwei Phosphatgruppen mit einem gemeinsamen Kohlenstoffatom ist das BPS-Molekül gegenüber chemischer und enzymatischer Spaltung resistent [80]. Durch diesen Effekt werden BPS nicht metabolisiert und bleiben im Körper aktiv [81].

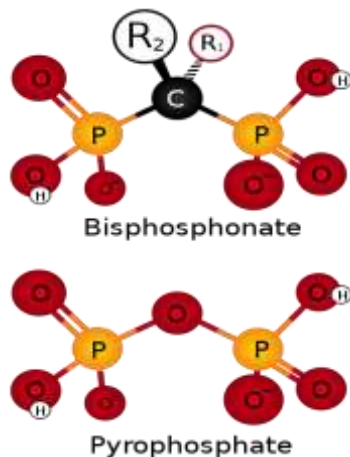


Abb. 2.14 Vergleich von Pyrophosphaten und Bisphosphonaten. Quelle: Wikipedia Commons

Durch die räumliche Anordnung erhalten BPS ihre hohe Selektivität für Hydroxylapatit (HAP) und damit für die Knochenoberfläche. Die zwei Phosphatgruppen erfüllen dabei zwei Funktionen, die spezifische Knochenbindungsaffinität und die zellvermittelte, antiresorptive Eigenschaft der BPS. Änderungen an einer Phosphatgruppe können diese Selektivität für Hydroxylapatit erheblich beeinflussen [81]. Für die unterschiedlich stark ausgeprägten chemischen Effekte sorgen die, an den R1 und R2-Position befindlichen, Ketten. Frühe Studien haben gezeigt, dass bei Hydroxyl- oder Aminogruppen an R1 die Bindung an Hydroxylapatit steigern, während ein Austausch an R2 zur Potenzsteigerung oder Verringerung der antiresorptiven Eigenschaften der BPS führt. Als Standard hat sich an R1-Position die Hydroxylgruppe etabliert [75].

Bei der Entwicklung neuer Bisphosphonate konnte durch den Austausch von Liganden an der R2-Position der antiresorptive Effekt verstärkt werden.

Heute unterscheidet man zwischen drei Generationen von BPS. Bei BPS der 1. Generation (Etidronat, Clodronat) wurde jeweils ein Einzelatom oder eine einfache Alkyl-Seitenkette in R2 verwendet. Allein durch die Substitution einer Aminalkyl-Seitenkette bei Bisphosphonaten der 2. Generation konnte der antiresorptive Effekt deutlich gesteigert werden. [82] Der Hauptvertreter in dieser Gruppe, Alendronat (ALN), ist noch heute der am meisten bei Osteoporose eingesetzte Wirkstoff. Bisphosphonate der 3. Generation besitzen an R2 einen Heterozyklus mit einem (Risedronat) oder mehreren Stickstoffatomen (Zoledronat). Die antiresorptive Potenz hat sich in der Entwicklung der BPS stetig gesteigert, wobei Zoledronat (ZOL) mittlerweile 20000fach potenter ist als das erste in der Klinik angewandte Bisphosphonat Etidronat (Tab. 2.9) [79].

Bisphosphonat	Antiresorptive Potenz	Applikation
Etidronat	1	oral
Clodronat	10	oral/i.v.
Pamidronat	100	i.v.
Alendronat	1000	oral
Risedronat	5000	oral/i.v.
Ibandronat	10000	oral/i.v.
Zoledronat	20000	i.v.

Tab. 2.9 Potenz der Bisphosphonate. *Quelle: Daten nach Oncology. Vol. 17*

Durch die geringe Lipophilie haben oral verabreichte BPS wie Etidronat oder Alendronat eine relativ geringe Bioverfügbarkeit, welche in den meisten Studien bei unter 2 % lag [83].

2.3.2 Wirkung auf den Knochenstoffwechsel

BPS erzielen ihre Effektivität in der Therapie von Erkrankungen mit einem erhöhten Knochenabbau wie Osteoporose oder Morbus Paget [84] in erster Linie durch ihre Wirkung auf Osteoklasten. Dabei spielen eine Reihe verschiedener Mechanismen eine Rolle. Bereits bei der Osteoklastogenese greifen BPS inhibitorisch auf deren Differenzierung bei Vorläuferzellen ein [85].

Stickstoffhaltige BPS bewirken dabei eine erhöhte Freisetzung von Osteoprotegerin (OPG) aus Osteoblasten. OPG agiert dabei als Antagonist von RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand).

RANKL interagiert mit dem auf der Oberfläche von Vorläuferzellen befindlichen RANK (receptor activator of nuclear factor κ B), was zu einer Differenzierung der Zellen in reife Osteoklasten führt. Eine vermehrte Sekretion von OPG führt somit zu einer verminderten Ausbildung reifer Osteoklasten und zu einer erhöhten Differenzierung von Osteoblasten [86].

In Studien konnte gezeigt werden das BPS durch Osteoklasten per Endozytose aufgenommen und inkorporiert werden. Auf diese Weise können Bisphosphonate die Zellmorphologie sowie Enzymaktivität und Produktion der Osteoklasten beeinflussen [87].

Es können zwei Wirkungsmechanismen, mit denen BPS Proliferation und Aktivität der Osteoklasten beeinflussen, unterschieden werden [88]:

1. Bei nicht-stickstoffhaltigen BPS wie Etidronat und Clodronat kommt es intrazellulär zur Bildung von nicht hydrolysierbaren zytotoxischen ATP-Analoga. Durch diese Stoffe wird die Zellfunktion stark beeinträchtigt und Apoptose induziert [89].
2. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate der 2. und 3. Generation inhibieren dagegen ein Schlüsselenzym aus dem Mevalonatweg, die Farnesyldiphosphatsynthase (Abb. 2.15) [90, 91].

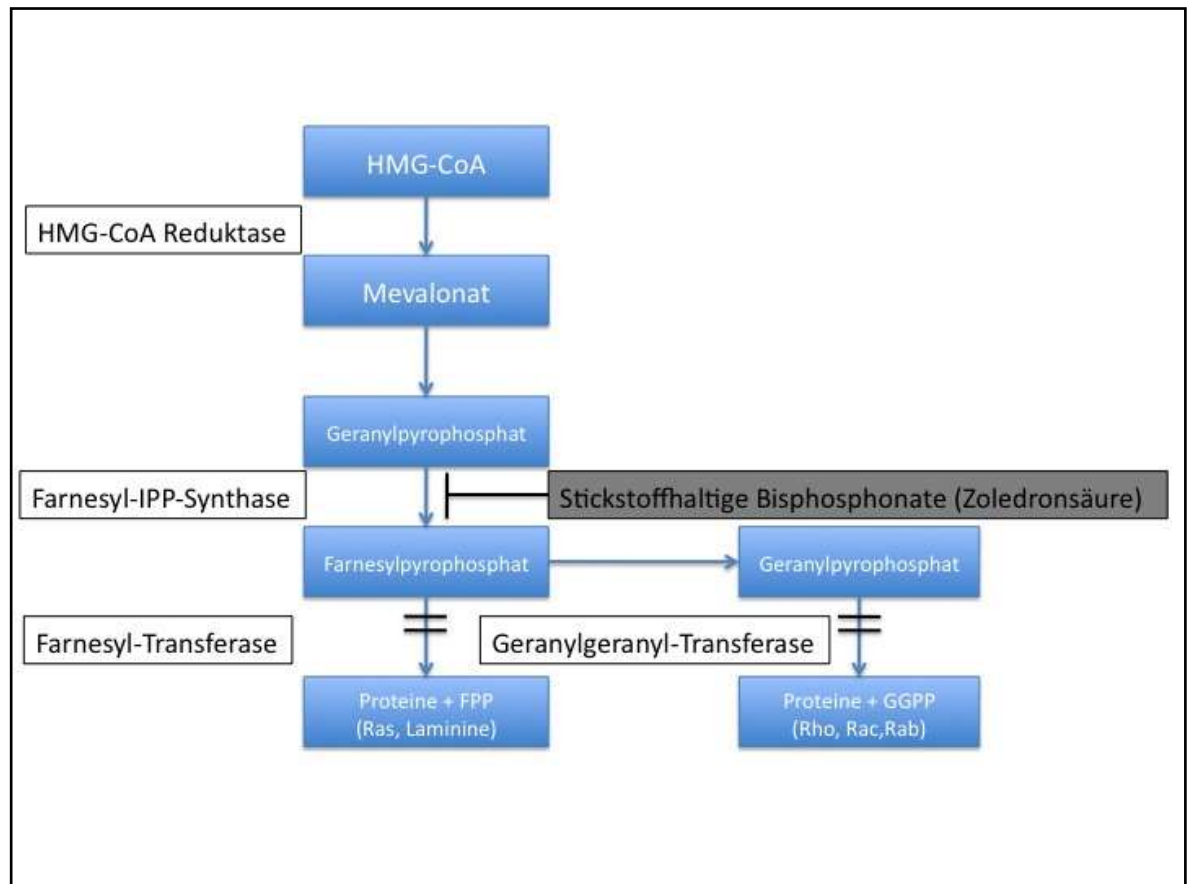


Abb 2.15 Inhibition der Farnesyldiphosphatsynthese durch stickstoffhaltige Bisphosphonate. Quelle: Grafik nach Vorlage aus *Seminars in Arthritis and Rheumatism*

Durch die Inhibition der Farnesyl-IPP-Synthase werden weniger Isoprenoide wie Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) gebildet (Abb. 2.15). Diese Isoprenoide sind notwendig für die Bildung kleiner GTP-bindender Proteine (z. B. Ras, Rho, Rac), welche eine wichtige Rolle in den Signaltransduktionswegen von verschiedenen Kinasen und Zellfunktionen übernehmen. Dies ist essenziell für die Zellfunktion und das Überleben der Zelle. Bisphosphonate führen somit zu einer erhöhten Apoptoserate und verminderten Funktion von Osteoklasten [75].

Weiterhin können BPS die Adhäsion der Osteoklasten an der Knochenoberfläche verhindern, indem sie unterhalb der Osteoklasten auf dieser akkumulieren.

2.3.3 *Klinische Anwendung*

Nachdem bewiesen wurde das BPS ein hohes Potenzial in der Hemmung von vermehrter Knochenresorption sowie experimentell verursachter Kalkbildung in organischem Gewebe besitzen, wurden eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten in der Klinik erprobt. Im Vordergrund standen dabei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Aktivität der Osteoklasten einhergehen, wie Osteodystrophia deformans, osteolytische Knochenmetastasen sowie Osteoporose.

Osteodystrophia deformans

Die auch als Morbus Paget bekannte Krankheit ist charakterisiert durch eine erhöhte Anzahl von Osteoklasten mit gesteigerter Aktivität. Im Krankheitsverlauf kommt es dadurch zu einer vermehrten Frakturneigung, Knochenschmerzen sowie Skelettdeformation. Der Morbus Paget war die erste Krankheit, bei der in klinischen Studien die Wirksamkeit von BPS beim Menschen erwiesen werden konnte [84]. Dabei entwickelten sich BPS zu den wichtigsten Medikamenten bei der Behandlung des Morbus Paget. In neuen Studien konnte gezeigt werden, dass moderne BPS wie Zoledronat bei einmaliger intravenöser Anwendung von 5 mg wirksamer und länger suppressiv wirken, als das bis dato verwendete Pamdidronat in 30 mg/Tag oraler Dosierung über zwei Monate [92].

Knochenmetastasen

Eine Reihe maligner Tumore gehen mit einer erhöhten Destruktion von Knochengewebe und Hyperkalziämie einher. Dies geschieht unter anderem durch die erhöhte Freisetzung von parathyreoid hormon-related Protein (PTHrP) sowie der Freisetzung knochenresorbierender Zytokine durch Tumorzellen [93]. Es konnte gezeigt werden, dass BPS in der Lage sind, die Inzidenz von pathologischen Frakturen, Kompressionen des Rückenmarks sowie die maligne Hyperkalziämie zu reduzieren. Studien lieferten dazu für Brustkrebs [94], das multiple Myelom [95] und Prostakarzinome [96] signifikante Ergebnisse, so dass BPS zu den Medikamenten der Wahl bei tumorassozierten Knochenerkrankungen zählen [97]. Zudem kann bei

einer palliativen Tumorthherapie der Einsatz von BPS zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion der Tumorschmerzen führen [98].

Osteoporose

Der Einsatz von BPS in der Therapie der Osteoporose konnte sich mit den ab 1990 erschienenen Studien zur Wirkung von Etidronat bei postmenopausaler Osteoporose etablieren.

Unterschieden wird dabei zwischen Bisphosphonaten die oral in Form von Tabletten und intravenöse als Kurzinfusion verabreicht werden (Tab. 2.10).

orale Applikation	intravenöse Applikation
Etidronat	Clodronat
Clodronat	Pamidronat
Alendronat	Risedronat
Risedronat	Ibandronat
Ibandronat	Zoledronat

Tab. 2.10 Übersicht Darreichungsform von Bisphosphonaten.

Für die oral applizierten BPS gelten dabei spezielle Einnahmeschemata. Folgendes Beispiel gilt für einmal wöchentlich oral applizierte Alendronat 70 mg in Tablettenform:

- Alendronat entweder am Morgen mindestens eine halbe Stunde vor dem ersten Essen und Trinken (außer Wasser) einnehmen oder zu jeder anderen Tageszeit auf leeren Magen, d. h. mindestens 2 Stunden vor oder nach Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (außer Wasser).
- Tabletten müssen ganz geschluckt und sollen nicht gelutscht oder gekaut werden.

- Tablette muss in aufrechter Körperhaltung (sitzend oder stehend) mit einem Glas Wasser (mindestens 2 dl) geschluckt werden.
- Nach Tabletteneinnahme darf man sich 30 Minuten nicht hinlegen.
- Alendronat darf nicht vor dem Zubettgehen eingenommen werden.
- Alendronat sollte stets am selben Wochentag eingenommen werden.

Anhand dieser Beschränkungen zeigt sich die Komplexität in der Behandlung mit oralen Bisphosphonaten, welche ein hohes Mass an Compliance bei den Patienten voraussetzt. Für Etidronat [99, 100], Alendronat [101, 102] und Risedronat [103, 104] konnte zunächst gezeigt werden, dass nicht nur das Frakturrisiko in Wirbelkörpern um bis zu 30 – 50 % gegenüber Placebos gesenkt werden konnte, auch wurde ein Anstieg der Knochenmineraldichte beobachtet [105]. Zunächst wurden BPS in oraler Form wöchentlich substituiert.

Durch die neueste Generation der BPS ist es möglich den Therapiezyklus auf eine einmalige Infusion im Jahr zu strecken. Dabei konnte mit Zoledronat 5 mg intravenös in Studien bisher die wirksamste Verhinderung osteoporosebedingter Wirbelkörperfrakturen erzielt werden [106].

3 Material und Methoden

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. R. Schnettler) an der Universitätsklinik Gießen/Marburg GmbH, Standort durchgeführt. Die Knochendichtemessung erfolgte am Universitätsklinikum Gießen in der Abteilung für Diagnostische Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Krombach). Die Laborbestimmungen wurden im Labor am Uniklinikum Gießen durchgeführt.

3.1 Patientengut

Die Therapie von Osteoporose mit Zoledronat 5 mg i.v. wurde Anfang 2009 in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, eingeführt. Um den Therapieerfolg zu untersuchen, wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und April 2010 Patienten, die eine Therapie mit Zoledronat erhielten, für die Beobachtungsstudie rekrutiert.

Einschlusskriterien waren demnach eine klinisch gesicherte Osteoporose sowie das Vorliegen einer osteoporosebedingten Fraktur. Als Ausschlusskriterien zählten die Kontraindikationen für eine Behandlung mit Zoledronat (siehe Kapitel 3.4). Verwendet wurden die für die Therapie notwendigen, erhobenen Parameter:

- Knochendichte
- Laborwerte (Basislabor Osteoporose)
- Alter
- Ätiologie der Fraktur und Lokalisation
- Versorgung der Fraktur
- Therapierelevante Nebendiagnosen
- Therapierelevante Dauermedikation
- „Lifestyle“-Faktoren
- Nebenwirkungsprofil nach der Erst- und Zweitinfusion

Es wurden keine weiteren personenbezogenen Daten erhoben oder verwendet. Die Behandlung mit 5 mg Zoledronat i.v. erfolgte ausschließlich erst nach hinreichender Diagnostik sowie einer ärztlichen Aufklärung hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen. Für die Beobachtungsstudie konnten insgesamt 53 Patienten (46 Frauen, 7 Männer) rekrutiert werden.

3.2 Laborbestimmungen

Vor dem Entscheid zur intravenösen Therapie mit Zoledronat wurde von jedem Patienten ein Basislabor für Osteoporose bestimmt. Vor einer Erstinfusion wurden folgende Parameter bestimmt:

- Natrium, Kalium, GGT, CRP, Gesamteiweiß, Kreatinin, TSH, Kalzium, PTH, Östradiol, Testosteron, ALP, Vitamin D3, Cortisol

Mit der Bestimmung des Basislabors sollen relevante Nebenerkrankungen sowie mögliche sekundäre Ursachen einer Osteoporose ausgeschlossen werden. Die Bestimmung von Kreatinin und Kalzium ist vor jeder intravenösen Gabe von Bisphosphonaten essenziell.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zudem die knochenspezifischen Parameter ALP, PTH, Kalzium und Vitamin D3 im Verlauf nach einem Jahr bestimmt. Alle Parameter wurden im Zentrallabor der klinischen Chemie im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Renz) bestimmt. Die folgenden Bestimmungen sind den jeweiligen Arbeitsanleitungen des Zentrallabors des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen entnommen.

3.2.1 Bestimmung der alkalischen Phosphatase

Die ALP wird mittels ADVIA 1650 (Siemens) bestimmt. Die ALP hydrolisiert ein pNPP-Substrat zu p-Nitrophenol. Die Bildungsrate von p-Nitrophenol steht dabei

proportional zur Aktivität der ALP, welche durch kolometrische Bestimmung zwischen 410 und 478 nm erfasst werden kann. Unter Verwendung eines AMP-Puffers (2-Amino-2-methyl-1-propanol) wird der pH-Wert unter der Reaktion konstant zwischen 10,3 und 10,4 gehalten. Dem Puffer werden dabei zur Stabilisierung und Aktivierung Magnesium- und Zinkionen zugegeben.

Der Referenzbereich liegt zwischen 25 und 104 U/L.

ALP entfernen Phosphat-Gruppen von vielen Arten von Molekülen wie Proteinen, Nukleotiden und Alkaloiden. Eine erhöhte ALP findet sich bei einer Vielzahl von Knochenerkrankungen (Osteoporose / Osteomalazie, Knochenbrüchen oder Tumoren). Eine erniedrigte ALP findet sich bei der Hypothyreose.

3.2.2 *Bestimmung von Parathormon*

Die Bestimmung von PTH erfolgt mittels ADVIA-Centaur (Siemens). Dabei handelt es sich um ein Sandwich-Immunoassay, das mit direkter Chemilumineszenz und konstanten Mengen zweier Anti-Human-PTH-Antikörper im Lite-Reagenz arbeitet. Bei dem ersten Antikörper handelt es sich um einen mit Akridiniumester markierten Antikörper der Ziege. Der zweite ist ein biotinylierter polyklonaler Antikörper ebenfalls von der Ziege. Streptavidin ist in der Solid-Phase kovalent an paramagnetische Latexpartikel gebunden. Alle notwendigen Schritte werden vom Gerät automatisch durchgeführt. Der Gehalt an PTH in der zu untersuchenden Probe ist direkt proportional zu der vom Gerät gemessenen relativen Lichteinheit.

Der Referenzbereich liegt zwischen 10 und 70 pg/ml.

Die Hauptfunktion des PTH liegt in der Freisetzung von Kalzium und somit dessen Erhöhung im Blutplasma.

3.2.3 Bestimmung von Kalzium

Die Messung von Kalzium erfolgt mittels ADVIA 1650 (Siemens). Kalzium bildet zusammen mit dem Reagenz Arsenazo III einen Farbkomplex. Bei 658 – 694 nm kann dieser vom Gerät gemessen werden, wobei die Intensität proportional zu dem Kalziumgehalt in der Probe ist.

Der Referenzbereich liegt zwischen 2,0 und 2,6 mmol/l.

Neben der Stabilität und Festigkeit des Knochens durch die Bindung von Kalzium am Hydroxylapatit des Knochens, dient Kalzium im menschlichen Organismus der Erregung von Muskeln und Nerven, dem Glykogen-Stoffwechsel, der Zellteilung sowie der Aktivierung von Enzymen und Hormonen.

3.2.4 Bestimmung von Vitamin D3

Die quantitative Bestimmung von Vitamin D3 erfolgt mittels eines kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassays. Spezifische Antikörper gegen Vitamin D3 werden zur Beschichtung von Magnetpartikeln eingesetzt. Isoluminolderivate werden verwendet um Vitamin D3 zu binden. Nach der Inkubation wird Vitamin D3 von seinem Bindungsprotein gelöst und kann mit dem markierten Vitamin D um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurrieren. Nach einer Inkubation kann das ungebundene Material herausgewaschen werden und unter Zugabe der Startreagenzien (Liasion) die Chemilumineszenz-Reaktion gestartet werden. Per Photomultiplier wird das Lichtsignal in relative Lichteinheiten gewandelt. Die Konzentration von Vitamin D3 in der Probe verhält sich dabei antiproportional zur Konzentration verwendeter Kontrollseren oder Kalibratoren.

Der Referenzbereich liegt zwischen 16 und 74 ng/ml.

Vitamin D spielt eine wesentliche Rolle im Kalziumhaushalt und im Knochenaufbau. Eine zu niedrige Konzentration führt bei Kindern zum Krankheitsbild der Rachitis sowie bei Erwachsenen zur Osteomalazie.

3.3 Osteodensitometrie

Zur Sicherung der Diagnose Osteoporose erfolgte bei allen Patienten die Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomografie (QCT). Die Messung erfolgte je nach Dringlichkeit der Operation prä- oder postoperativ. Durchgeführt wurden die Untersuchungen in der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Krombach). Für die Messung wurde der SOMATOM +4 Computertomograf der Firma Siemens eingesetzt. Ein QCT dauert ungefähr 15 Minuten. Die Strahlenbelastung pro Messung liegt bei ca. 0,05 mSv (DEXA ca. 0,003 mSv).

Um die Knochendichte zu bestimmen, vergleicht das QCT, parallel zur Messung am Patienten, die Dichte eines Referenzphantoms aus wasser- und knochenäquivalenten Kunststoff. Dafür ist eine exakte Rückenlagerung des Patienten nötig. Zunächst erfolgt die laterale Aufnahme eines Topogramms der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWS, LWS). Mit dieser Aufnahme ist es möglich die Messebene der Wirbelkörper BWK 12 bis LWK 5 festzulegen und als Region of Interest (ROI) selektiv Corticalis und Spongiosa zu determinieren (Abb. 3.1). Hier liegt die hauptsächliche Fehlerquelle bei einer Verlaufsbeurteilung. Es ist demnach nicht gewährleistet, dass bei einer erneuten Messung die exakt selbe ROI im Lendenwirbelkörper ausgewählt wird. Nach der Messung aller Wirbelkörper wird der Mittelwert der Dichtewerte für drei Wirbelkörper (standardmäßig LWK 1–3) in mg/ml Ca-HA angegeben. Dabei kann im QCT zwischen spongiöser Knochendichte (sBMD) und corticaler Knochendichte (cBMD) unterschieden werden.

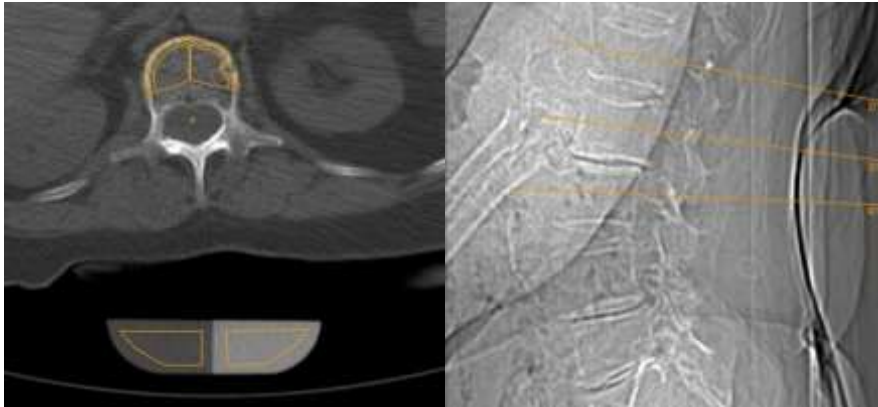


Abb. 3.1 QCT Aufnahme an der LWS mit Topogramm (rechts); durch die ROI können Spongiosa und Corticalis getrennt ausgewählt werden (links).

Der T-Score wird anhand der gemessenen BMD berechnet. Dazu wird von der gemessenen sBMD die BMD des gesunden Vergleichskollektivs im Alter von 25 - 40 Jahren subtrahiert und durch die Standardabweichung des Vergleichskollektivs geteilt.

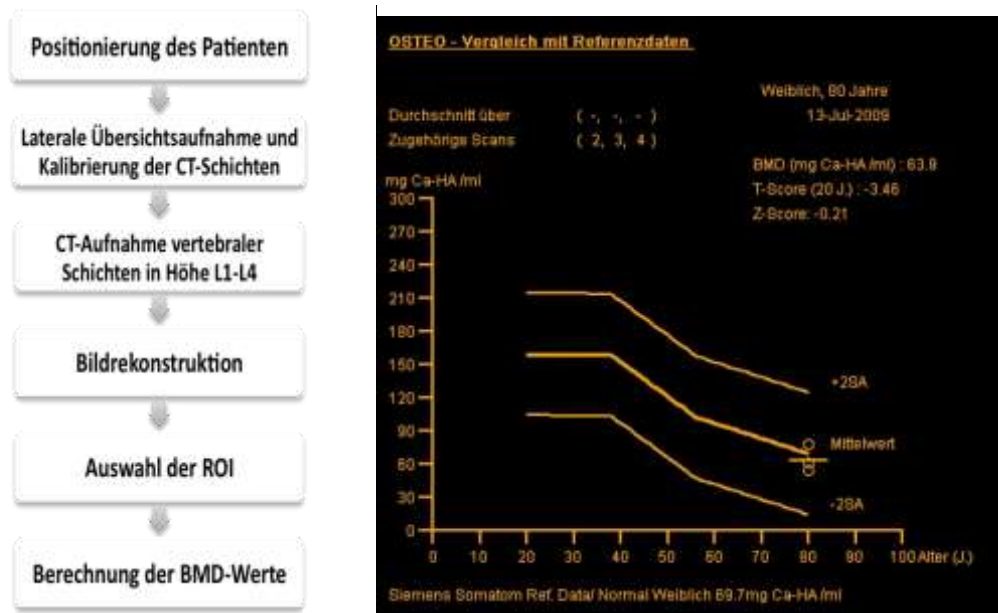


Abb. 3.2 Links: Ablauf einer QCT der LWS, Rechts: Auswertung

Durch das QCT können absolute Werte in g/cm^3 angegeben werden. dabei können die Werte für die einzelnen Wirbelkörper getrennt nach Spongiosa und Corticalis angezeigt werden (Abb. 3.3).

OSTEO- Auswertungszusammenfassung

Weiblich, 80 Jahre
13-Jul-2009, 14:16:33

Knochen-Mineral-Dichte [mg Ca-HA/ml] (und Pixel Standard Abweichung) :

Wirbelkörper	Scannummer	Trabekulär	Kortikal
-	2	53.5 (33.3)	213.0 (79.4)
-	3	60.7 (84.0)	297.5 (136.5)
-	4	77.4 (44.1)	203.0 (82.4)
Durchschnitt		63.9 (53.8)	237.8 (99.4)

Abb. 3.3 Auswertung des QCT in absolute Werte getrennt nach sBMD und cBMD.

In Tabelle 3.1 sind die Grenzwerte der BMD nach den Richtlinien des American College of Radiology zusammengefasst. Die Werte beziehen sich dabei auf die, an der Lendenwirbelsäule gemessene sBMD.

	normal	Osteopenie	Osteoporose
BMD	$> 120 \text{ g}/\text{cm}^3$	$< 120 \text{ mg}/\text{cm}^3 > 80 \text{ mg}/\text{cm}^3$	$< 80 \text{ mg}/\text{cm}^3$

Tab. 3.1 Einteilung der Osteoporose nach der BMD nach Richtlinien des American College of Radiology.

3.4 Zoledronat 5 mg i. v.

Als Präparat wurde Zoledronat (Aclasta[®]) von der Firma Novartis Pharma verwendet. Aclasta[®] ist als 100ml-Durchstechflasche erhältlich, wobei eine Lösung von 100 ml 5,330 mg Zoledronatmonohydrat enthält. Die Zulassung des Präparates

wurde 2009 auf die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose erweitert. Zuvor war Aclasta® zunächst 2007 für postmenopausale Frauen und 2008 für Männer mit Osteoporose und einem erhöhten Frakturrisiko von der EU-Gesundheitsbehörde zugelassen worden.

3.4.1 Anwendung

Zur Behandlung der Osteoporose wird eine intravenöse Infusion mit 5 mg Aclasta® einmal jährlich empfohlen. Die Fertiglösung sollte dabei durch einen entlüfteten Infusionsschlauch mit konstanter Geschwindigkeit als Kurzinfusion verabreicht werden. Die Dauer der Infusion sollte dabei mindestens 15 Minuten betragen. Vor der Verabreichung ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu berücksichtigen. Dies kann durch orale Zufuhr von 2 Gläsern Wasser oder per Kurzinfusion einer Kochsalzlösung erfolgen. Zudem muss vor einer Infusion das Serum-Kreatinin sowie das Serum-Kalzium bestimmt werden, um eine Kontraindikation auszuschließen.

Folgende Patienten sollten nicht mit Aclasta® behandelt werden:

- Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <35 ml/min)
- Patienten mit Hypokalziämie (im Blutserum < 2,2 mmol/l)
- Patientinnen während der Schwangerschaft oder Stillzeit
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf BPS

Um das Risiko für das Auftreten eines Post-Infusions-Syndroms zu verringern, sollte vor jeder Infusion die prophylaktische Gabe von 500 mg Paracetamol p.o. erfolgen.

3.4.2 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen werden seitens des Herstellers Novartis in den offiziellen Fachinformationen aufgeführt. Hauptsächlich wird dabei auf die zwei, in den USA durchgeführten HORIZON-PFT und HORIZON-RFT Studien verwiesen. Die

Häufigkeitsgruppen werden in sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) und seltene ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) eingeteilt. In Tabelle 3.2 ist eine Übersicht der häufigen Nebenwirkungen aufgelistet. Dabei wurde Fieber als einzige sehr häufig beobachtete unerwünschte Reaktion in die Tabelle miteinbezogen (Tab. 3.2).

Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)*	
Organsystem	Symptome
Allgemeine Erkrankungen	Fieber (sehr häufig!, 10 oder mehr von 100 Patienten), grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein
GIT / Ernährungsstörungen	Übelkeit, Erbrechen
Nervensystem	Kopfschmerz, Schwindel
Herz	Vorhofflimmern
Skelettmuskulatur, Bindegewebs – und Knochenerkrankungen	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten

Tab. 3.2 Häufige Nebenwirkungen * weniger als 10 von 100 Patienten betroffen.

Zur Vorbeugung von eventuellen Nebenwirkungen wird vom Hersteller die Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen in therapeutischer Dosierung (mindestens 500 mg bei Paracetamol respektive 600 mg Ibuprofen) empfohlen. Jeweils 30 Minuten vor der Infusion sowie 2 bis 4 Stunden danach, sollte eine Tablette mit Wasser eingenommen werden. Bei Bedarf können Paracetamol oder Ibuprofen in therapeutischer Dosierung über den Zeitraum der Nebenwirkungen verschrieben werden. In der folgenden Tabelle sind, analog zu den häufigen Nebenwirkungen, alle unerwünschten Reaktionen aufgelistet, die gelegentlich beobachtet wurden (Tab 3.3).

Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)*	
Organsystem / Untersuchungen	Symptome
Allgemeine Erkrankungen	periphere Ödeme, Durst
GIT / Ernährungsstörungen	Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerz, Xerostomie, Anorexie, Appetitlosigkeit
Nervensystem	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope
Kreislaufsystem	Bluthochdruck, Flush
Skelettmuskulatur, Bindegewebs – und Knochenerkrankungen	Nackenschmerzen, Steifigkeit, Gelenkschwellung, Schulterschmerz, Muskelspasmen, muskuloskelettaler Schmerz, Arthritis, Muskelschwäche
Auge	Konjunktivitis, Augenschmerz
Ohr	Vertigo
Atemwege	Dyspnoe
Nieren und Harnwege	erhöhtes Serum-Kreatinin, Pollakisurie
Haut	Ausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, nächtliches Schwitzen, Erythem

Tab. 3.3 Gelegentliche Nebenwirkungen. (* weniger als 1 von 100 Patienten betroffen)

Unter den seltenen Nebenwirkungen (weniger als einer von 1000, mehr als einer von 10.000 Patienten betroffen) werden Schmerzen, Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle sowie eine über 3 Wochen andauernde Arthralgie angegeben.

3.5 Therapie

Nach leitliniengerechter Diagnose einer zugrunde liegenden Osteoporose sowie dem Ausschluss eines Vorliegens sekundärer Ursachen mittels Laboruntersuchungen

(siehe Kapitel 2.2.6.1), wurde mit jedem Patienten die Möglichkeit einer Therapie mit einer jährlichen Infusion von 5 mg Zoledronat besprochen. Lagen keine Kontraindikationen für eine Behandlung vor (siehe Kapitel 3.3.1), konnte die Infusion während des stationären Aufenthalts verabreicht werden. Als Infusionsgeschwindigkeit wurde die empfohlene Einlaufzeit von mindestens 15 Minuten eingehalten sowie als Nebenwirkungsprophylaxe Paracetamol 500 mg oral jeweils 30 Minuten vor Infusion mit 2 Gläsern Wasser gegeben. Um eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu gewährleisten, wurde jedem Patienten die tägliche Einnahme von mindestens 1000 mg Kalzium und 800IE Vitamin D3 empfohlen. Als Präparat wurden täglich zwei Kautabletten Ideos® (Sanofi-Synthelabo GmbH) morgens und abends verschrieben (eine Kautablette entspricht 500 mg Kalzium und 400IE Vitamin D3).

Im Rahmen der üblichen Nachsorge in der Poliklinik für Unfallchirurgie, wurde ein Jahr nach der ersten Infusion eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, um den Therapieverlauf der Osteoporose zu kontrollieren. Dazu wurde bei jedem Patienten im ambulanten Bereich erneut die Knochendichte mittels QCT gemessen sowie eine erneute Laborkontrolle der spezifischen Laborparameter für Osteoporose vorgenommen.

3.6 Erhebungsbogen

Um im Rahmen der Beobachtungsstudie eine standardisierte Datenerhebung bei allen Patienten zu gewährleisten, wurde ein Erhebungsbogen erstellt (Anhang 9.4). Für jeden Patienten wurde ein Erhebungsbogen angelegt, um alle zu beobachtenden Messwerte zu erfassen. Die Kernpunkte der Beobachtungsstudie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Knochendichte vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe
 - a. zusätzliches Basislabor vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe
2. Ätiologie der Fraktur und deren Versorgung

- a. erneute Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraumes
- 3. therapierelevante Nebendiagnosen
- 4. therapierelevante Dauermedikation
- 5. „Lifestyle“-Faktoren
- 6. Nebenwirkungsprofil nach der Erst- und Zweitinfusion

3.7 Statistische Auswertung

Es handelt sich um eine explorative Beobachtungsstudie. Die Daten wurden dabei tabellarisch mittels Microsoft EXCEL® 2008 for MAC durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde SAS 9.2 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet. Zum Testen der Unterschiede zwischen erster und zweiter Knochendichtemessung, wurde der Vorzeichen-Rang-Test von Frank Wilcoxon verwendet. Der Test dient dem Vergleich zweier gepaarter Stichproben, wobei zentrale Tendenzen anhand der Grundgesamtheit geprüft werden. Zur grafischen Darstellung der Daten wurde ebenfalls Microsoft EXCEL® 2008 for MAC verwendet.

Die statistische Beratung und Auswertung erfolgte am Institut für Medizinische Informatik (Arbeitsgruppe Medizinische Statistik, Leiter: Dr. R. –H. Bödeker) unter Mitarbeit von Herrn H. Hudel.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und allgemeine Daten

Über den Zeitraum von 12 Monaten wurden insgesamt 53 Patienten im Therapieverlauf beobachtet. Dabei war der Frauenanteil mit 87 % deutlich höher gegenüber dem Anteil männlicher Patienten (13 %). Der Altersdurchschnitt im Gesamtkollektiv lag zwischen dem 71. und 72. Lebensjahr. Die Altersspanne streckt sich dabei vom 50. bis 89. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (Tab. 4.1).

Alter (Jahre)	Männlich	Weiblich	Gesamtkollektiv
n	7	46	53
Min/Max	58/86	50/89	50/89
SD	10,36	9,24	9,29
Mittelwert	71	71,5	71,43

Tab. 4.1 Statistik zur Altersverteilung im Patientenkollektiv.

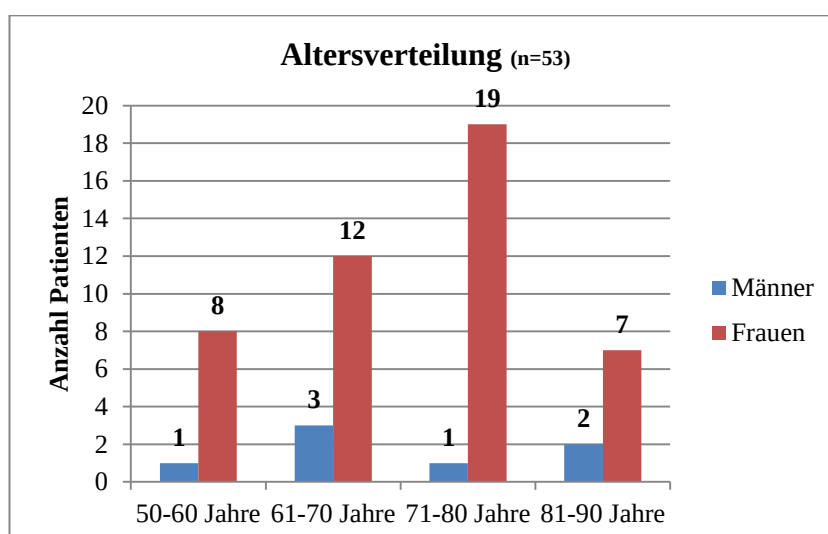


Abb. 4.1 Altersverteilung im Patientenkollektiv nach Altersgruppen.

In der Abbildung 4.1 wird die Altersverteilung der untersuchten Patienten deutlich. Mit einer Anzahl von 35 Patienten war mehr als die Hälfte (66 %) der untersuchten Patienten zwischen 61 und 80 Jahren alt. Den Großteil machten dabei die 71-80jährigen aus. Mit jeweils 9 Patienten (17 %) waren Patienten der Altersgruppen 50-60 Jahre und 81-90 Jahre vertreten.

Sowohl bei den Männern als auch den Frauen lag der Altersdurchschnitt bei 70 Jahren (Tab. 4.1).

Um eine detailliertere Aussage sowohl über die Vergleichbarkeit des untersuchten Kollektivs mit der Gesamtheit der Osteoporosepatienten als auch der Erfolgskontrolle zu treffen, wurden Grunderkrankungen erfasst, welche im Verlauf eine erniedrigte Knochendichte begünstigen.

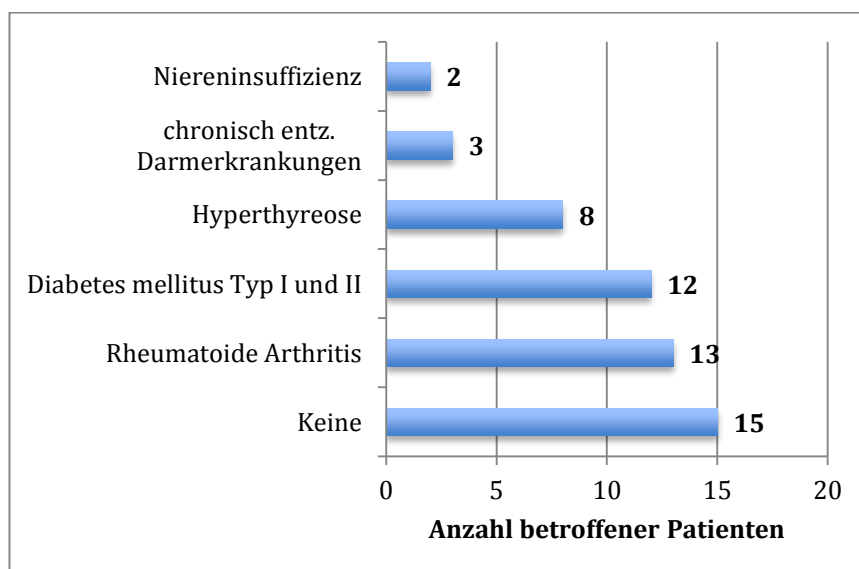


Abb. 4.2 Relevante Nebendiagnosen im Gesamtkollektiv.

Wie in Abbildung 4.2 dargestellt, ergaben sich bei 26 % (13 Betroffene) der Patienten eine rheumatoide Arthritis, bei 23 % (12 Betroffene) der Patienten ein Diabetes mellitus sowie bei 15 % (8 Betroffene) eine Hyperthyreose in der Anamnese. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen bestanden bei 3 Patienten (6 %), eine Niereninsuffizienz bei 2 Patienten (4 %). In der Gesamtheit betrachtet bestehen bei über 72 % (38 Betroffene), der im Patientenkollektiv beobachteten Osteoporoseerkrankten, Nebendiagnosen vor, welche zusätzlich einen negativen Einfluss auf die Knochendichte nehmen können (Abb. 4.2).

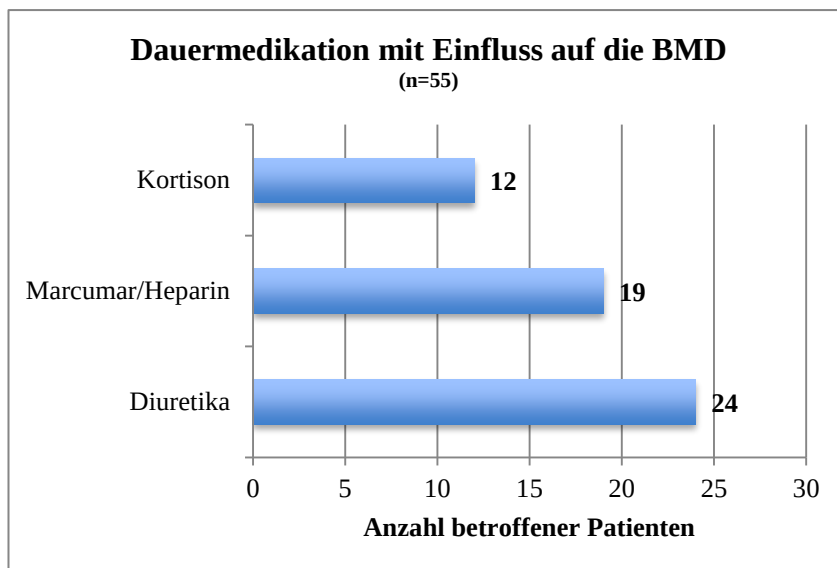


Abb. 4.3 Medikamente mit negativem Effekt auf die Knochenbilanz.

Als Dauermedikation wurden Medikamente berücksichtigt, die seit mehr als einem Jahr bei den Patienten verordnet werden. Im untersuchten Kollektiv fanden sich bei 31 Patienten (59 %) ein oder mehrere Medikamente in der Dauermedikation, die einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben. Als führende Medikamentengruppe stellten sich dabei mit 45 % (24 Patienten) die Diuretika heraus (Abb. 4.3). Bei 19 Patienten (36 %) bestand eine dauerhafte Antikoagulation mit Marcumar oder Heparinderivaten. Als dritthäufigste Medikamentenklasse war Kortison mit 27 % (12 Patienten) im beobachteten Patientenkollektiv vertreten.

4.1.1 „Lifestyle“-Faktoren

Zu den begünstigenden Faktoren für eine niedrige Knochendichte zählt auch der durch die Patienten beeinflussbare Lebensstil (Tab. 2.1, Kapitel 2.2.3). Jedem Patienten wurde ausführlich die Notwendigkeit einer ausreichenden Zufuhr von Vitamin D und Kalzium erörtert. Eine ausreichende Substitution sollte durch die tägliche Einnahme von zwei Tabletten Ideos[®] sichergestellt werden. In Abbildung 4.4 ist eine Übersicht über die Compliance bei der Einnahme von Ideos[®] (500mg

Calcium + 400IE Vitamin D3, Sanofi-Synthelabo GmbH) innerhalb eines Jahres nach der Gabe von Zoledronsäure zu erkennen.

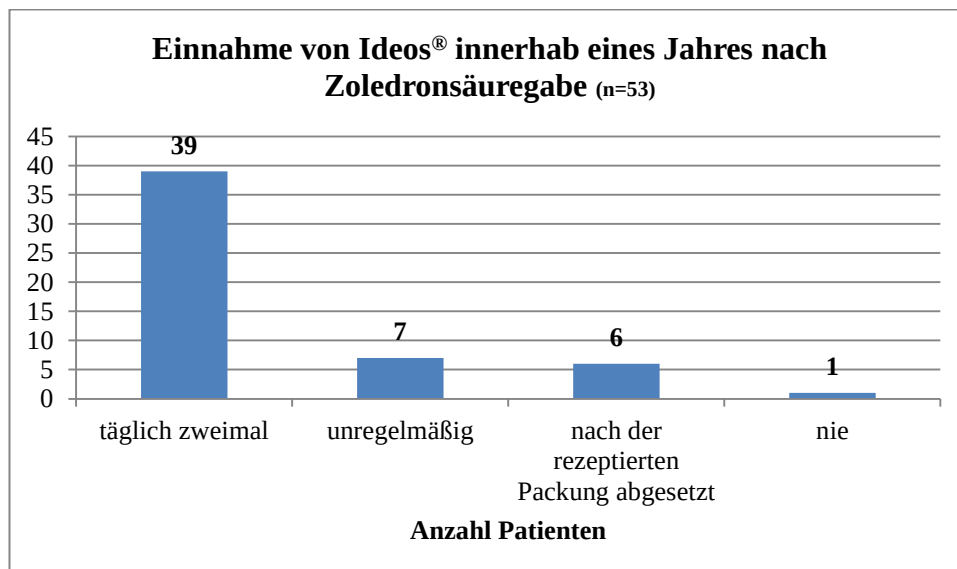


Abb. 4.4 Einnahme von Ideos®.

Mehr als 73 % (39 Patienten) der Patienten gaben bei der Nachuntersuchung an, Ideos® während des gesamten Jahres täglich zweimal eingenommen zu haben. Bei 13 % (7 Patienten) wurde Ideos® demnach nur unregelmäßig eingenommen. 6 Patienten (11 %) setzten Ideos® ab, nachdem die rezeptierte Ration aufgebraucht war. Lediglich 1 Patient hatte während des Jahres auf die Einnahme von Ideos® verzichtet.

Eine ausreichende Kalziumzufuhr lässt sich auch durch den Konsum von Milchprodukten erreichen. In Abbildung 4.5 ist das Konsumverhalten von Milchprodukten in dem untersuchten Patientenkollektiv dargestellt. Bei der Erstuntersuchung gaben 64 % (34 Patienten) der Patienten an, regelmäßig Milchprodukte zu konsumieren. Unter einem regelmäßigen Konsum ist dabei der tägliche Verzehr zu verstehen. 15 Patienten (28 %) gaben an nur unregelmäßig Milchprodukte zu sich zu nehmen. 4 Patienten (8 %) verzichteten komplett auf den Verzehr von Milchprodukten.

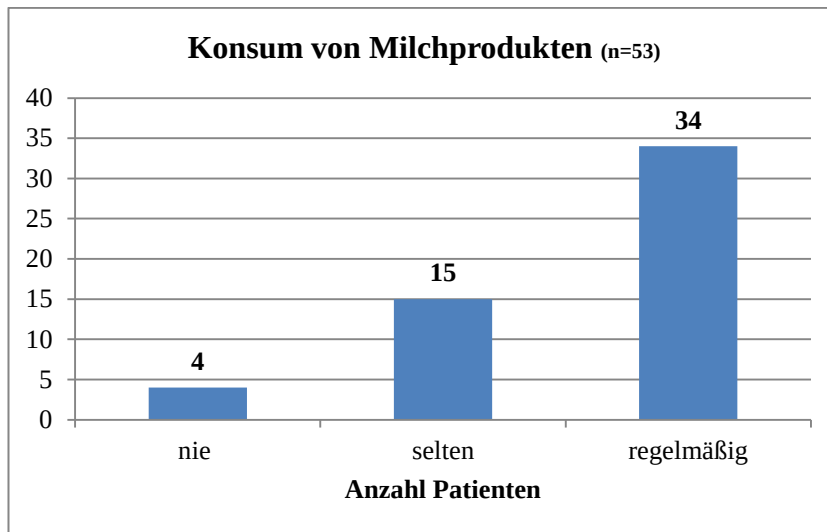


Abb. 4.5 Konsum von Milchprodukten.

Der Knochenstoffwechsel lässt sich positiv durch eine vermehrte körperliche Betätigung beeinflussen. Mehr als 75 % (40 Patienten) der Patienten gaben bei der Erstuntersuchung an sich mindestens mehr als dreimal pro Woche je 30 Minuten körperlich zu betätigen (Abb. 4.6). 8 Patienten (15 %) gaben an, weniger als dreimal in der Woche Sport zu treiben. Keine oder nur kaum sportliche Betätigung gaben 10 % (5 Patienten) im untersuchten Patientenkollektiv an.

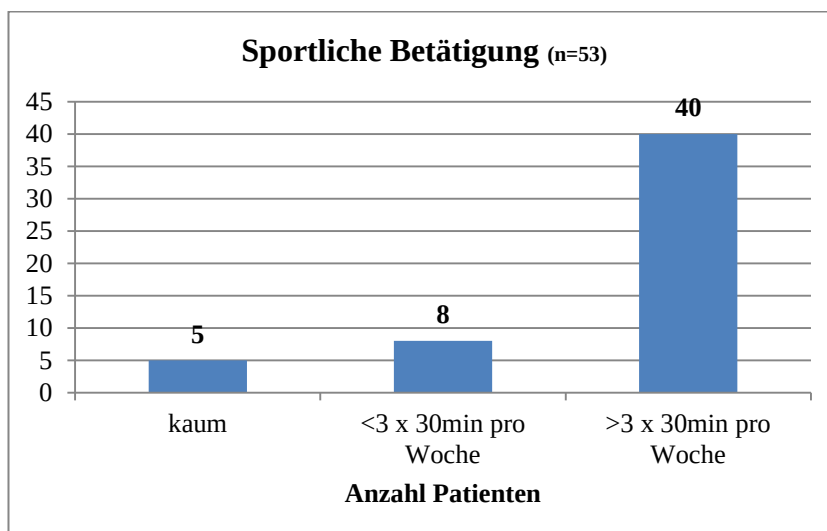


Abb. 4.6 Sportliche Betätigung.

Neben sportlicher Betätigung fördert eine vermehrte Sonnenlichtexposition den Vitamin D- und damit den Knochenstoffwechsel.

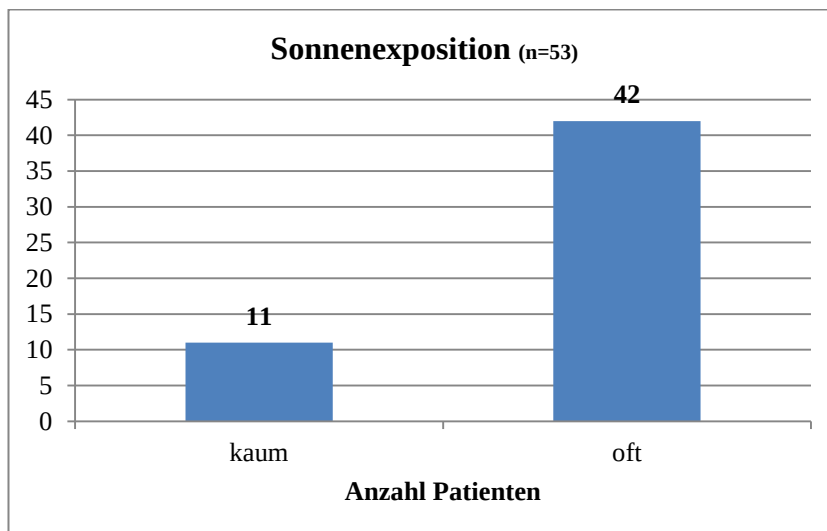


Abb. 4.7 Sonnenexposition.

In der Erstuntersuchung wurden die Patienten danach befragt, wie oft sie sich im Freien aufhalten. Dabei gaben mehr als 79 % (42 Patienten) an sich oft (mehr als dreimal pro Woche) im Freien aufzuhalten. 11 Patienten (21 %) gaben eine seltene Sonnenlichtexposition an (weniger dreimal pro Woche).

Durch den Lebensstil lässt sich die Knochendichte auch negativ beeinflussen. Ein vermehrter Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum steht dabei im Zusammenhang mit einem negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. In der Erstuntersuchung wurden die Patienten sowohl zu dem Konsum von Nikotin als auch zum Alkoholkonsum befragt.

In Abbildung 4.8 ist der Nikotinkonsum im untersuchten Patientenkollektiv abgebildet. Der Großteil der Patienten (85 %) gaben dabei an Nichtraucher zu sein. 6 Patienten (11 %) rauchten zwischen 1 und 10 Zigaretten pro Tag. Einen Konsum von 11-20 Zigaretten am Tag wurde von 2 Patienten (4 %) angegeben.

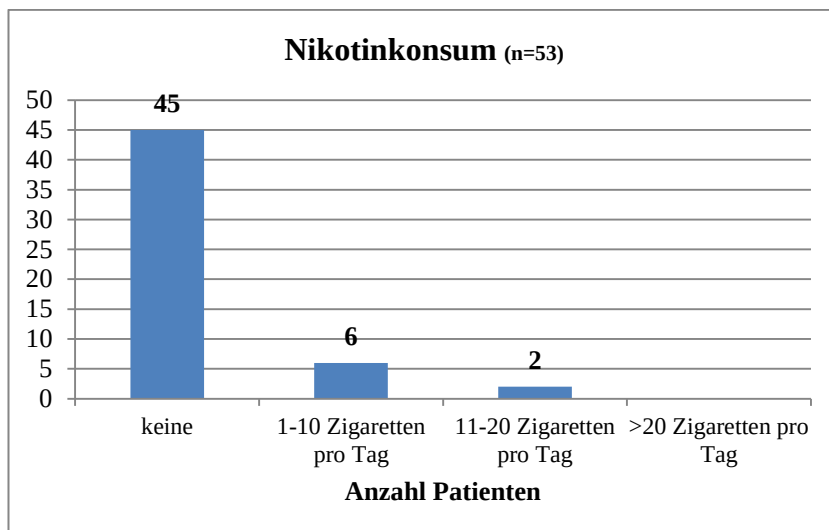


Abb. 4.8 Nikotinkonsum.

Neben Nikotin kann eine erhöhte tägliche Koffeinzufuhr einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Abbildung 4.9 liefert eine Übersicht über den Koffeinkonsum im Patientenkollektiv. Bei der Erstuntersuchung gaben 45 % (24 Patienten) der Befragten an, komplett auf Kaffee zu verzichten.

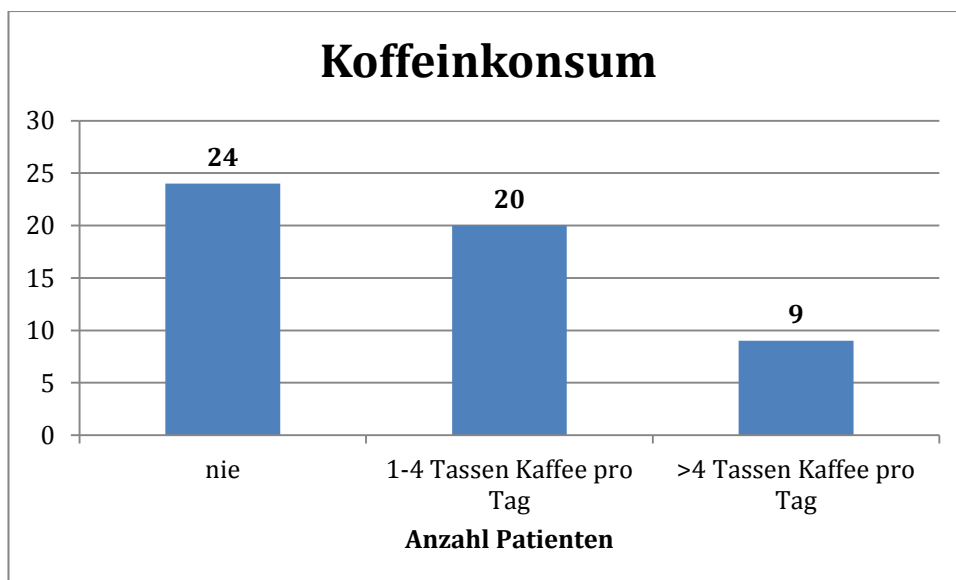


Abb. 4.9 Koffeinkonsum.

Eine moderate Koffeinzufuhr mit 1-4 Tassen Kaffee pro Tag gaben 37 % (20 Patienten) der Befragten an. Mehr als 4 Tassen pro Tag wurden von 9 Patienten (17 %) angegeben.

Alkohol steht als weiteres Genussmittel im Zusammenhang mit einem negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Abbildung 4.10 zeigt die Übersicht über den Alkoholkonsum im beobachteten Patientenkollektiv. Bei der Erstuntersuchung wurden die Patienten nach dem Alkoholkonsum befragt. Dabei gaben 51 % (27 Patienten) an, komplett auf Alkohol zu verzichten. 25 Patienten (47 %) gaben den gelegentlichen Genuss von Alkohol an, ein Patient den regelmäßigen (täglichen) Konsum von Alkohol.

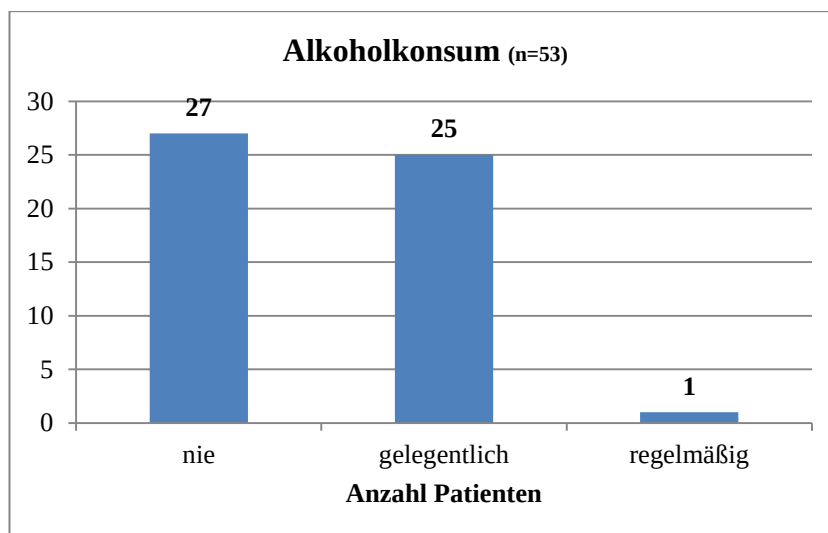


Abb. 4.10 Alkoholkonsum im Patientenkollektiv.

4.1.2 Rücken – und Bewegungsschmerzen

Um eine Aussage über eine Auswirkung der Zoledronsäuregabe auf bestehende Rückenschmerzen oder Schmerzen bei Bewegung treffen zu können, wurden die Patienten vor der ersten Zoledronsäuregabe und bei der Nachuntersuchung nach der Intensität von Rücken- und Bewegungsschmerzen befragt. Dabei sollten die aktuellen Schmerzen anhand einer Skala von 0-10 (0 = keine Schmerzen bis 10 =

unerträgliche Schmerzen) sowie die Häufigkeit der Schmerzen angegeben werden. Dabei handelt es sich um rein subjektive, nicht standardisierte Daten.

Die Intensität der Schmerzen sollte von den Patienten auf einer Skala von 0-10 bewertet werden. Für die Vergleichbarkeit wurden die Patienten in fünf Gruppen zusammengefasst. Vor der ersten Zoledronsäuregabe gaben 10 von 34 Patienten (29,4 %) eine Schmerzskala zwischen 0 und 2 an (Abb. 4.11). Bei Nachuntersuchung waren 19 Patienten (55,9 %) in dieser Gruppe vertreten. Bei einer Schmerzskala von 2 bis 4 befanden sich 16 Patienten (47 %) vor Therapie. Bei der Nachuntersuchung fanden sich in dieser Gruppe 10 Patienten (29,4 %) wieder. Vor Zoledronsäuregabe bewerteten 4 Patienten (11,8 %) ihre Rückenschmerzen mit einer Intensität zwischen 4 und 6. In der Nachuntersuchung bewerteten 5 Patienten (14,7 %) ihre Beschwerden in dieser Intensität. Eine Schmerzintensität zwischen 6 und 8 gaben nur 4 Patienten (11,8 %) vor Therapie an (Abb. 4.12). Diese Intensität wurde bei der Nachuntersuchung von keinem der befragten Patienten angegeben.

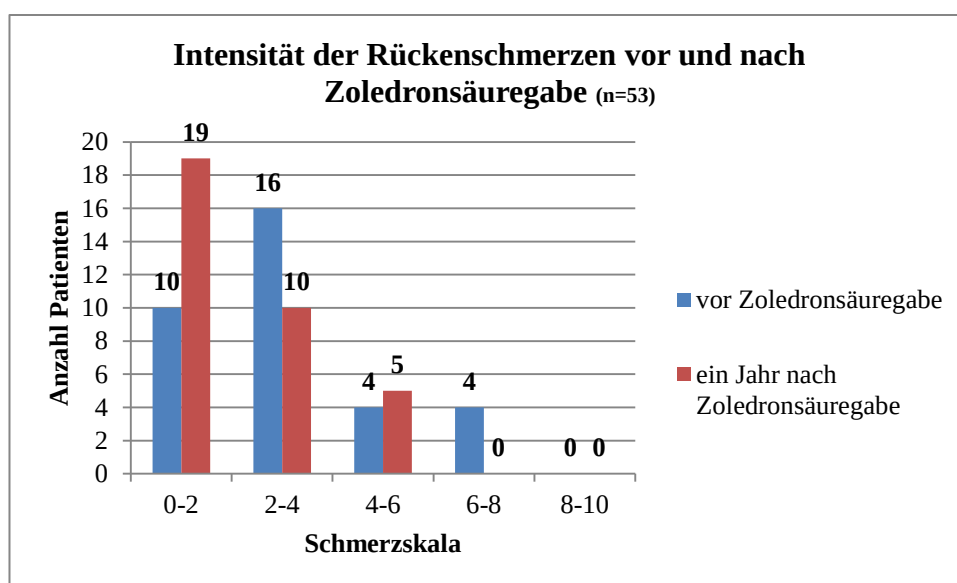


Abb. 4.11 Intensität der Rückenschmerzen.

Analog zu den Rückenschmerzen wurden die Patienten vor der ersten Zoledronsäuregabe zu Schmerzen bei Bewegung befragt.

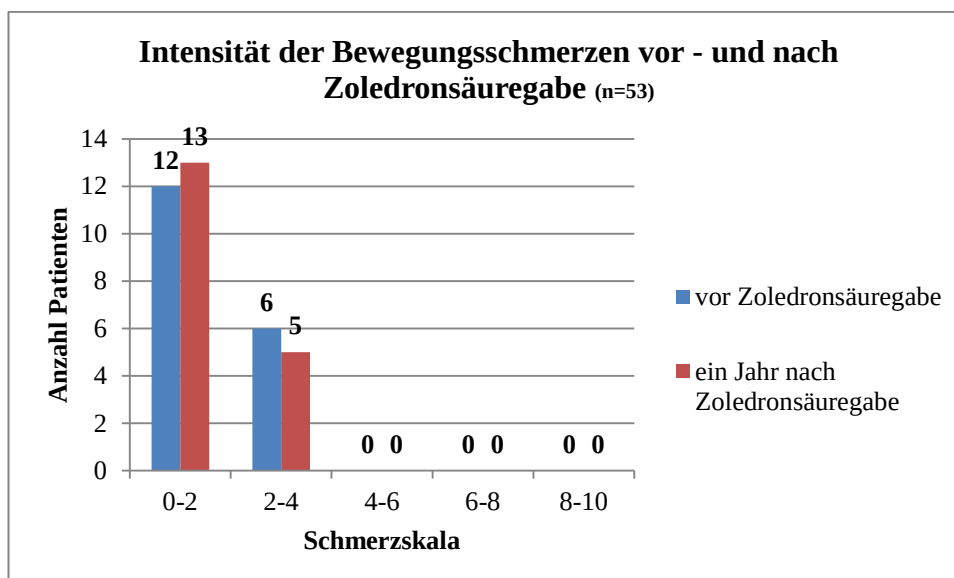


Abb. 4.12 Intensität der Bewegungsschmerzen vor und nach Zoledronsäuregabe.

Bei der Erstuntersuchung bewerteten 12 Patienten (66,6 %) ihre Schmerzen bei Bewegung zwischen 0 und 2. Nach Zoledronsäuregabe gaben 13 Patienten (72,2 %) bei der Nachuntersuchung ihre Schmerzen zwischen 0 und 2 an. Mit einer Schmerzskala von 2-4 bewerteten 6 Patienten (33,3 %) vor Zoledronsäuregabe und 5 Patienten (27,7 %) ihre Schmerzen bei der Nachuntersuchung (Abb. 4.12).

4.1.3 Frakturen und Therapie

In den meisten Fällen erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund eines direkten Unfallgeschehens, welches zur Fraktur führte. Bei 5 von 53 Patienten (9 %) ergab sich anamnestisch kein adäquates Trauma (Abb. 4.13). Im untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich dabei in allen Fällen um Wirbelkörperfrakturen, die ohne kausales Trauma entstanden sind („aus der Hocke aufgestanden“, „eine leichte Bank angehoben“).

Bei 91 % (48 Patienten) der Frakturen handelte es sich um ein direktes Trauma. In allen Fällen waren dabei Stürze die Ursache (Abb 4.13).

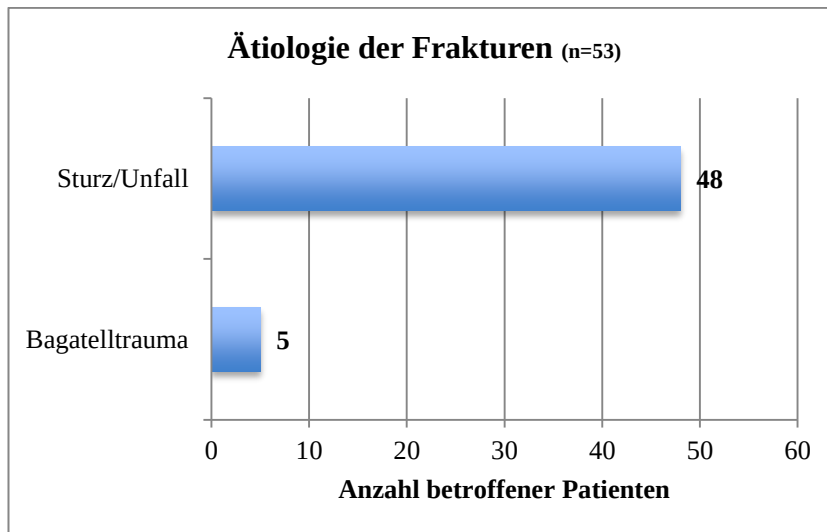


Abb. 4.13 Ätiologie der Frakturen.

Je nach Unfallhergang und Trauma kam es zu unterschiedlichen Frakturlokalisationen (Abb. 4.14).

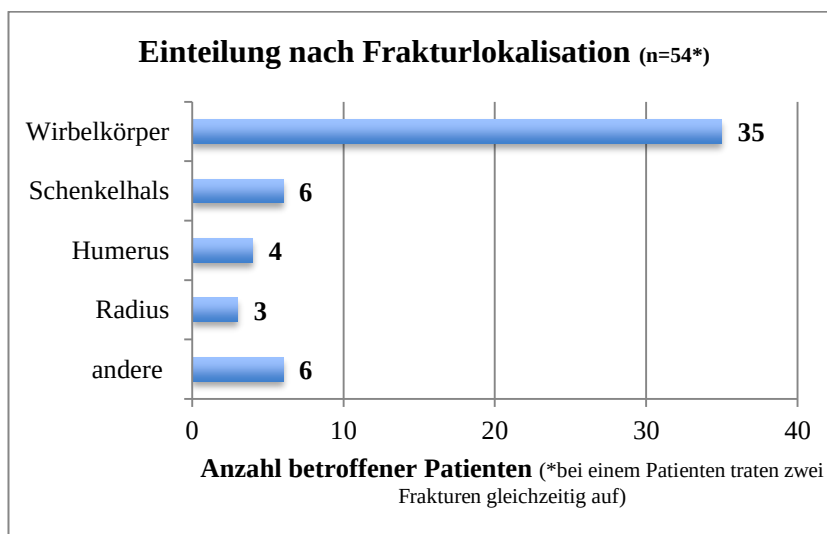


Abb. 4.14 Einteilung nach Frakturlokalisation.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv waren mehr als die Hälfte der Frakturen Wirbelkörperfrakturen (60 %). Bei 6 Patienten (11 %) lag eine Schenkelhalsfraktur vor. Wegen einer Humerusfraktur wurden 7 % (4 Patienten) stationär behandelt. Eine distale Radiusfraktur lag bei 6 % (3 Patienten) der Patienten im beobachteten Patientenkollektiv vor. Bei 11 % (6 Patienten) waren Frakturen an anderen

anatomischen Lokalisationen (Sprunggelenk, Tibia, Femur) Ursache des stationären Aufenthaltes.

Je nach Klinik und Bildgebung wurde über eine operative oder konservative Therapie der Fraktur entschieden. Bei 8 von 53 (15 %) Patienten konnte aufgrund der Klinik und Diagnostik ein konservatives Verfahren durch Analgesie und Ruhigstellung angestrebt werden.

Bei 45 von 53 Patienten (85 %) war eine operative Versorgung nötig, um eine anatomisch korrekte Knochen - und Gelenkstellung wiederherzustellen (Abb. 4.15).

Bei einer frischen Wirbelkörperfraktur mit intakter Hinterwand konnte das Verfahren der Kyphoplastie angewandt werden. Dies war bei 9 von 35 Patienten (26 %) möglich. Bei instabilen Frakturen, insbesondere mit radikulärer Symptomatik und vollständig zusammengebrochenem Wirbelkörper, wurde die Fraktur mit einem Fixateur interne versorgt (51 %).

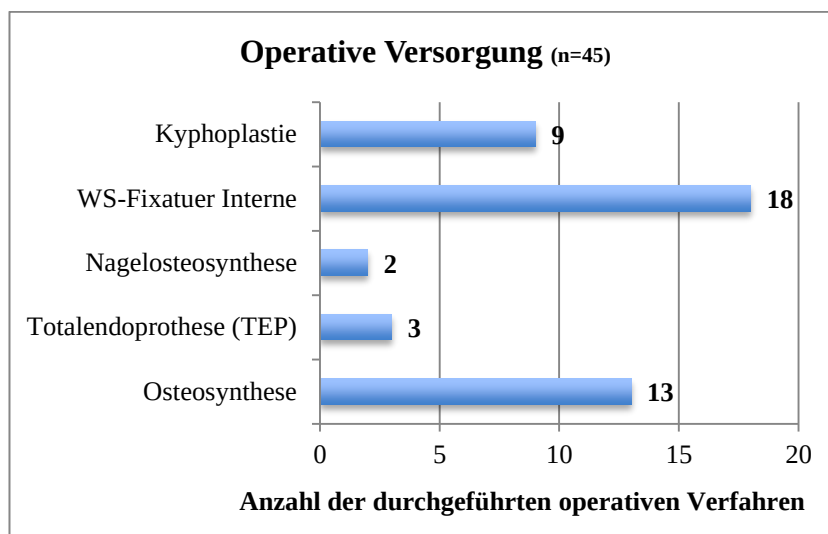


Abb. 4.15 Übersicht der operativen Versorgung.

Die Schenkelhalsfrakturen wurden mit einer Totalendoprothese (TEP) versorgt. Bei den üblichen Frakturen wurde gemäß des AO-Standards eine Osteosynthese durchgeführt.

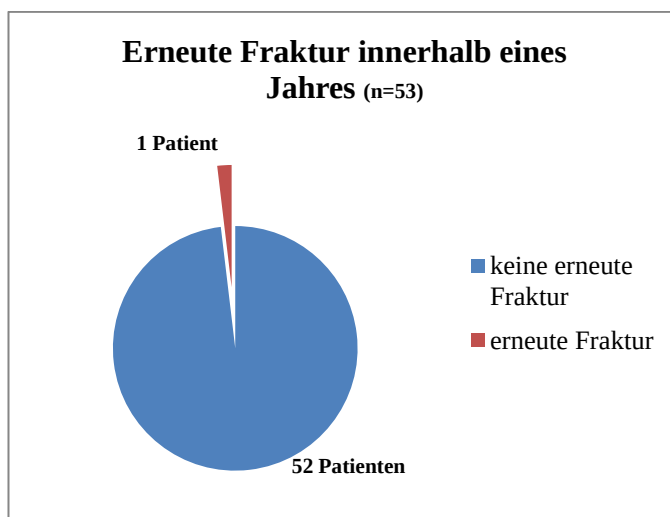


Abb. 4.16 Übersicht zur Verteilung von erneuten Frakturen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Während des Beobachtungszeitraums von einem Jahr kam es bei einem Patienten im Verlauf zu einer erneuten Fraktur (1,88 %) nach Zoledronsäureapplikation. Bei 52 Patienten (98,22 %) wurde bei den Nachuntersuchungen weder eine Heilungsstörung noch eine erneute Fraktur diagnostiziert (Abb. 4.16).

nachuntersuchte Patienten	erneute Fraktur	Ursache	Lokalisation	Therapie
n=53	n=1	Sturz	Wirbelkörper	Fixateur interne

Tab. 4.2 Ätiologie und Versorgung bei erneuter Fraktur innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Bei einem Patienten kam es im Verlauf des Beobachtungsjahres zu einer erneuten Fraktur. Dabei handelte es sich um eine erneute, durch einen Sturz verursachte, Wirbelkörperfraktur. Die Therapie erfolgte bei instabiler Wirbelkörperfraktur mittels Fixateur interne (Tab. 4.2).

4.2 Verlauf der Knochendichte

4.2.1 Verlauf der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule anhand von T-Score und Z-Score

Jeweils vor der Erstinfusion von Zoledronsäure und bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr wurde die Knochendichte mittels QCT gemessen. Der Verlauf des T-Scores ist grafisch anhand der Abbildung 4.17 dargestellt.

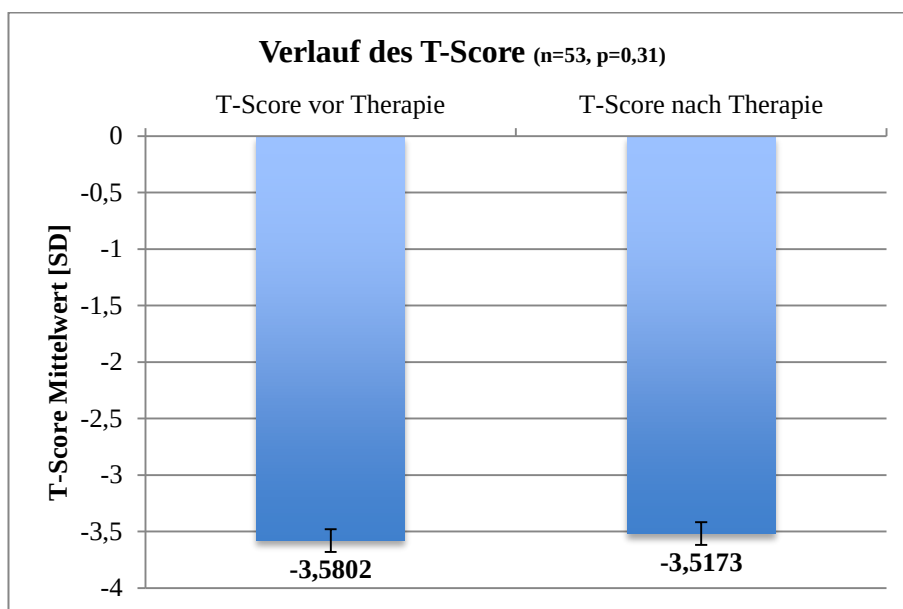


Abb. 4.17 Vergleich des T-Scores im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Der T-Score konnte sich demnach im Mittel bei den 53 nachuntersuchten Patienten nach einem Jahr von -3,5802 SD auf -3,5173 SD um +0,0629 SD im Mittelwert verbessern. Dieser Anstieg ist statistisch als nicht signifikant anzusehen ($p=0,31$).

Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, wurde bei der jeweils größten und kleinsten gemessenen Knochendichte eine Verschlechterung des T-Scores beobachtet. Der niedrigste gemessene T-Score im Patientenkollektiv verschlechterte sich dabei um -0,03 SD von -5,26 auf -5,29 SD, der höchste gemessene T-Score um

-0,1 SD von -2 SD auf -2,1 SD (Tab. 4.3).

	n	min	max	MW	SD
T-Score vor Therapie	53	-5,26	-2	-3,5802	0,096
T-Score unter Therapie	53	-5,29	-2,1	-3,5173	0,102

Tab. 4.3 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte des T-Score vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe.

Um die Knochendichte mit einem gleichaltrigen, gesunden Patientenkollektiv zu vergleichen, wurde der Z-Score ermittelt. In Abbildung 4.18 ist Verlauf des Z-Scores innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe grafisch dargestellt.

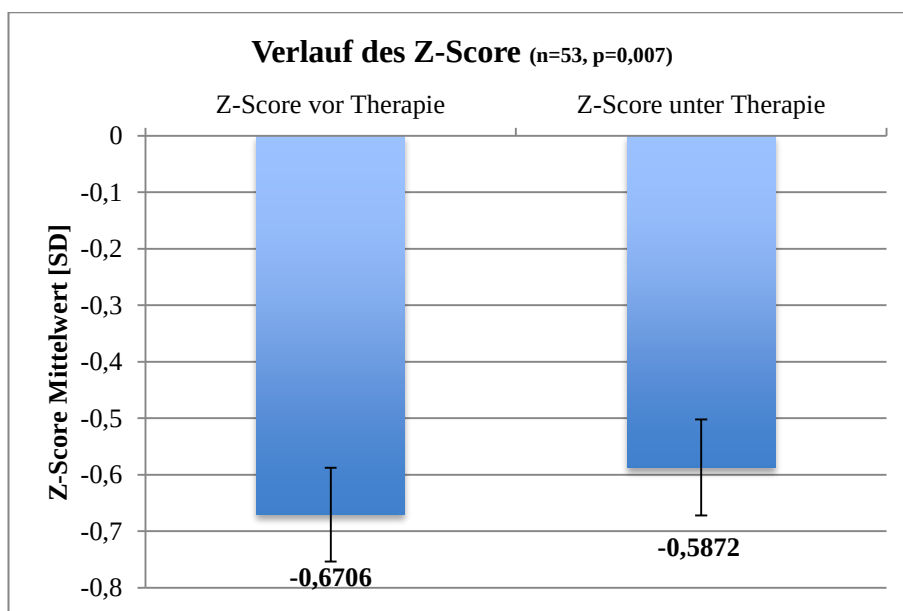


Abb. 4.18 Verlauf des Z-Scores im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Betrachtet man sich das Gesamtkollektiv (n=53) konnte sich der Z-Score innerhalb eines Jahres um +0,0833 SD von -0,6706 SD auf -0,5872 SD steigern. Diese Verbesserung ist im Gesamtkollektiv als statistisch signifikant anzusehen (p=0,007).

Dabei konnte sich der niedrigste Z-Score von -1,96 SD auf -1,74 SD um +0,22 SD steigern. Der höchste gemessene Z-Score verzeichnete eine Steigerung von 0,06 SD auf 0,66 SD um 0,6 SD (Tab 4.4).

	n	min	max	MW	SD
Z-Score vor Therapie	53	-1,96	0,06	-0,6705	0,083
Z-Score unter Therapie	53	-1,74	0,66	-0,5872	0,085

Tab. 4.4 Übersicht der Extrem – und Mittelwerte des Z-Score vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe.

4.2.2 Verlauf der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule anhand der spongiösen und corticalen BMD

Durch die Messung der Knochendichte mittels QCT ist es möglich absolute Werte in mg/ml Ca-HA anzugeben. In Abbildung 4.21 ist grafisch der Verlauf der spongiösen BMD im Gesamtkollektiv innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe dargestellt.

Bei der Messung der spongiösen Knochendichte an der Lendenwirbelsäule zeigte sich ein Zuwachs von 62,62 mg/ml Ca-HA auf 68,29 mg/ml Ca-HA um +5,67 mg/ml Ca-HA. Diese Steigerung ist als statistisch nicht signifikant anzusehen (p=0,27).

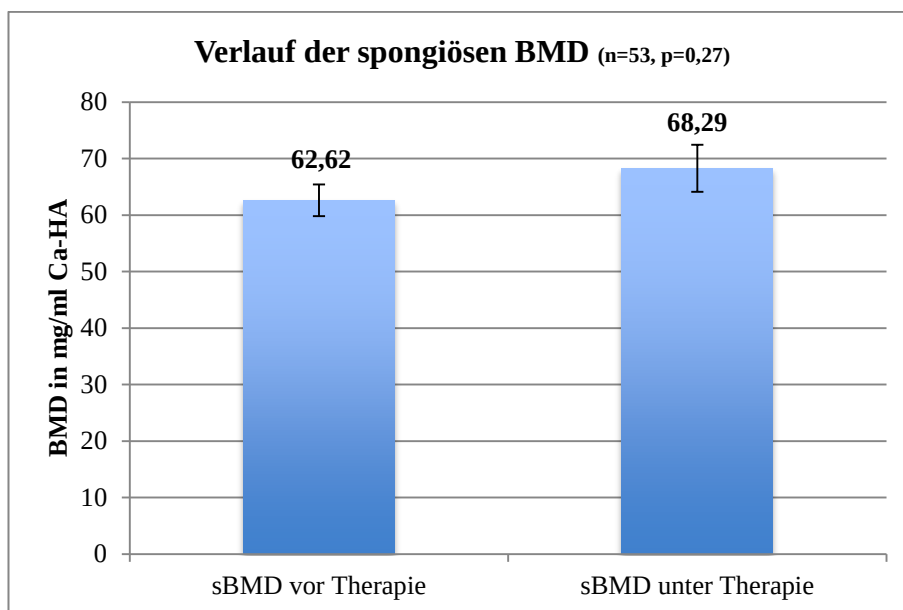


Abb. 4.19 Verlauf der sBMD innerhalb eines Jahres unter Zoledronsäuregabe.

Innerhalb eines Jahres war bei der niedrigsten sBMD ein Verlust von 14,1 mg/ml Ca-HA auf 13,4 mg/ml Ca-HA um -0,7 mg/ml Ca-HA zu verzeichnen. Bei der höchsten spongiösen Knochendichte wurde ein Zuwachs von 110,4 mg/ml Ca-HA auf 212,90 mg/ml Ca-HA um +102,5 mg/ml Ca-HA gemessen (Tab. 4.5).

	n	min	max	MW	SD
sBMD vor Therapie	53	14,1	110,4	62,62	2,805
sBMD unter Therapie	53	13,4	212,9	68,29	4,164

Tab. 4.5 Zusammenfassung der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD vor Therapie und innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Um eine bessere Übersicht über die gemessenen spongiösen Knochendichten vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe zu ermöglichen, sind in Abbildung 4.20 die Daten der sBMD in einem Whisker-Box-Plot zusammengefasst.

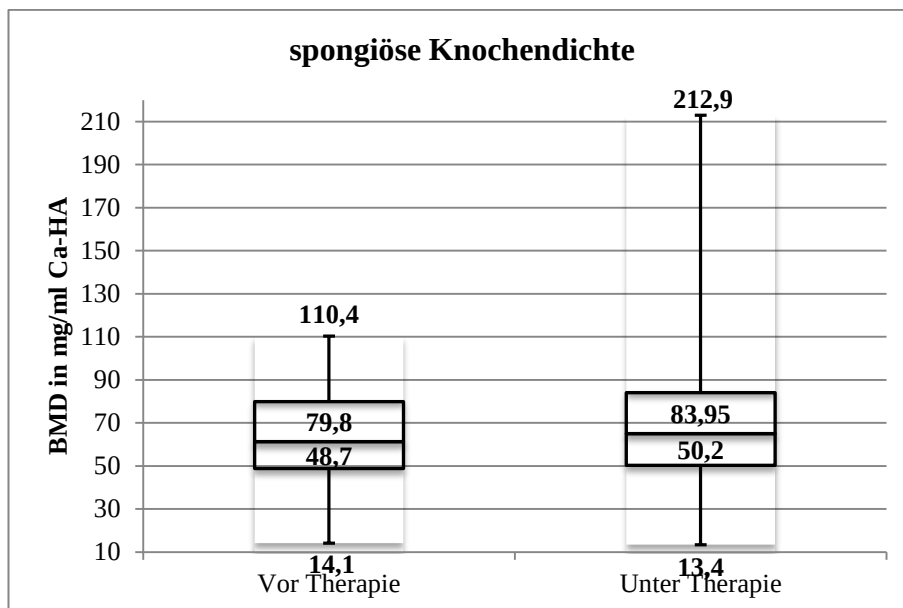


Abb. 4.20 Whisker-Box-Plot zur sBMD im Vergleich vor – und unter Therapie.

Anhand des Whisker-Box-Plots lassen sich die „Ausreißer“ in den Extremwerten besser darstellen. Die Box enthält alle Daten zwischen dem 0,25 und 0,75-Quartil. Dies entspricht 50 % der gesamten Daten. Anhand von Abbildung 4.20 ist zu sehen, dass im oberen Quartil innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe ein Zuwachs von 78,8 mg/ml Ca-HA auf 83,95 mg/ml Ca-HA um +4,15 mg/ml Ca-HA gemessen wurde. Im unteren Quartil wurde noch ein Zuwachs von 48,7 mg/ml Ca-HA auf 50,2 mg/ml Ca-HA um +1,5 mg/ml Ca-HA beobachtet.

Durch die Messung der Knochendichte mittels QCT konnte zwischen der spongiösen und corticalen Knochendichte differenziert werden. Bei der corticalen Knochendichte der Lendenwirbelsäule zeigte sich innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe ein Zuwachs von 254,6 mg/ml Ca-HA auf 267,3 mg/ml Ca-HA um +9,74 mg/ml Ca-HA im Gesamtkollektiv (n=53).

Der Zuwachs an corticaler Knochendichte lässt sich statistisch als signifikant betrachten ($p=0,004$). In Abbildung 4.21 ist der Verlauf der cBMD grafisch dargestellt.

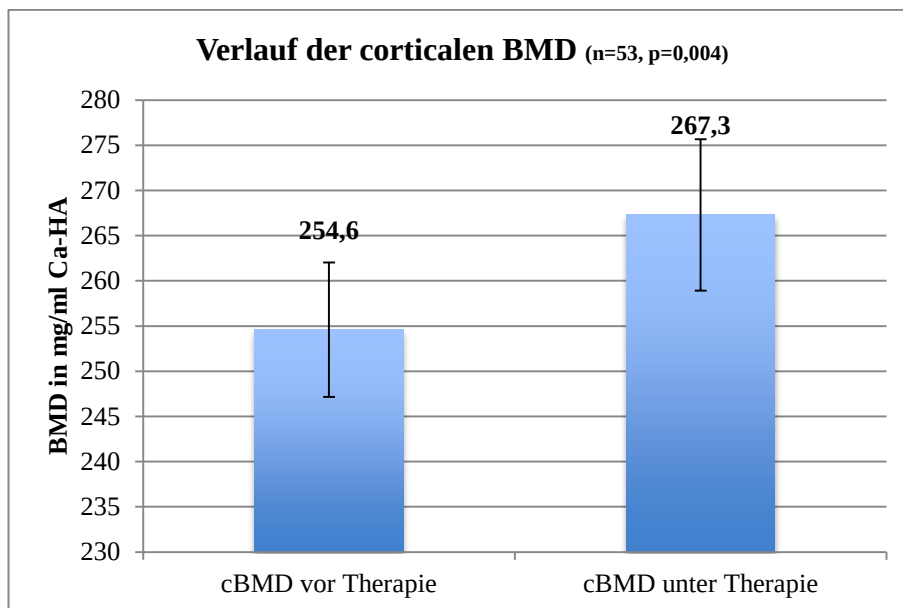


Abb. 4.21 Verlauf der corticalen Knochendichte im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

In Tabelle 4.6 sind die kleinsten und größten gemessenen Werte der corticalen Knochendichte im Gesamtkollektiv dargestellt. Innerhalb eines Jahres war bei der niedrigsten corticalen BMD ein Verlust von 157,3 mg/ml Ca-HA auf 65,3 mg/ml Ca-HA um -92,06 mg/ml Ca-HA zu verzeichnen. Bei der höchsten corticalen BMD wurde ein Zuwachs von 398,8 mg/ml Ca-HA auf 412,4 mg/ml Ca-HA um +13,6 mg/ml Ca-HA gemessen (Tab. 4.6).

	n	min	max	MW	SD
cBMD vor Therapie	53	157,3	398,8	254,62	7,434
cBMD unter Therapie	53	65,3	412,4	264,36	8,377

Tab. 4.6 Zusammenfassung der Statistik zur sBMD.

Um eine bessere Übersicht über die gemessene corticale Knochendichte vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe zu ermöglichen, sind Abbildung 4.22 die Daten der cBMD in einem Whisker-Box-Plot zusammengefasst.

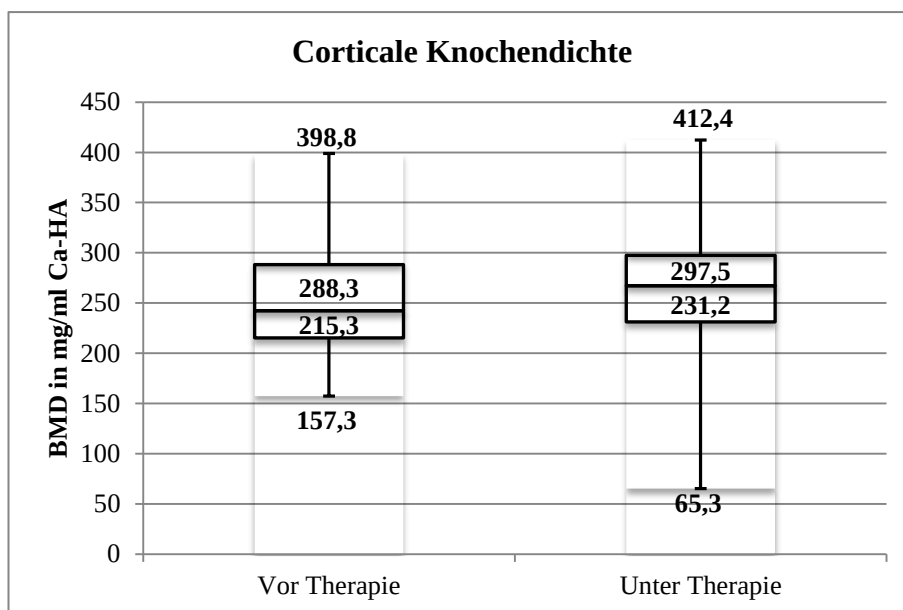


Abb. 4.22 Whisker-Box-Plot zur sBMD im Vergleich vor und unter Therapie.

Wie bei der spongiösen Knochendichte lassen sich anhand des Whisker-Box-Plots die „Ausreißer“ in den Extremwerten besser darstellen. Die Box enthält alle Daten zwischen dem 0,25 und 0,75-Quartil. Dies entspricht 50 % der gesamten Daten. Anhand von Abbildung 4.22 ist zu erkennen, dass im oberen Quartil innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe ein Zuwachs von 288,3 mg/ml Ca-HA auf 297,5 mg/ml Ca-HA um +9,2 mg/ml Ca-HA erzielt wurde. Im unteren Quartil wurde ein Zuwachs von 215,3 mg/ml Ca-HA auf 231,2 mg/ml Ca-HA um +15,9 mg/ml Ca-HA verzeichnet.

4.2.3 Vergleich der Knochendichte (spongiöse und corticale BMD) an der Lendenwirbelsäule bei Frauen und Männern

Um eventuelle Unterschiede für den Verlauf der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule für Männer und Frauen festzustellen, wurde die spongiöse - und corticale Knochendichte getrennt nach Geschlecht betrachtet. Vor der medikamentösen Therapie mit Zoledronsäure bestand eine Differenz der sBMD

zwischen Frauen und Männern von 9,56 mg/ml Ca-HA zugunsten der Männer (Abb. 4.23). Unter Zoledronsäuregabe zeigte sich nach einem Jahr eine Differenz von 16,77 mg/ml Ca-HA zwischen Männern und Frauen.

Für die spongiöse Knochendichte wurde bei den Frauen (n=46) ein Anstieg von 61,35 mg/ml Ca-HA auf 66,03 mg/ml Ca-HA um +4,69 mg/ml Ca-HA gemessen, wobei dies als nicht signifikant (p=0,91) gesehen werden muss.

Für die Männer wurde ein Zuwachs von 70,91 mg/ml Ca-HA auf 82,8 mg/ml Ca-HA um +9,89 mg/ml Ca-HA verzeichnet (p=0,015), wobei aufgrund der geringen Stichprobe (n=7) dies als nur Trend und nicht als Signifikanz gewertet werden muss. Die grafische Darstellung des Verlaufs der spongiösen Knochendichte innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe getrennt nach Männern und Frauen ist in Abbildung 4.23 dargestellt.

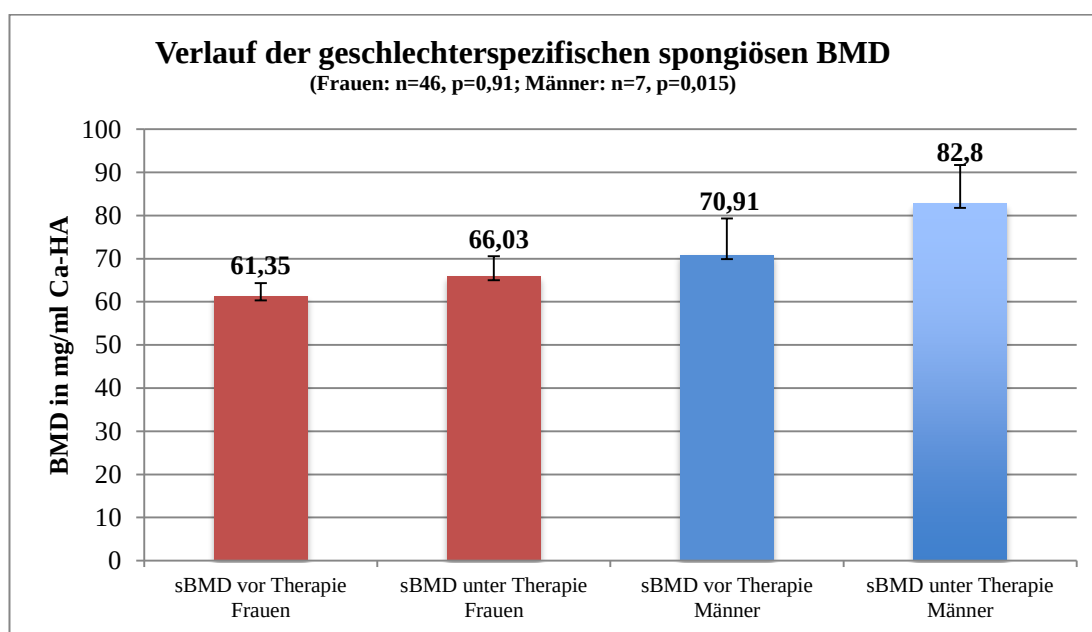


Abb. 4.23 Vergleich der sBMD bei Männern und Frauen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

In der folgenden Tabelle sind die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der spongiösen Knochendichte im Verlauf eines Jahres für die Frauen (n=46) getrennt dargestellt (Tab. 4.7). Die Maximal- und Minimalwerte entsprechen dabei denen des Gesamtkollektivs.

Frauen	n	min	max	MW	SD
sBMD vor Therapie	46	14,10	110,4	61,35	2,9621
sBMD unter Therapie	46	13,40	212,9	66,03	4,5487

Tab. 4.7 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD für Frauen.

Innerhalb eines Jahres war bei der niedrigsten sBMD bei den Frauen ein Verlust von 14,1 mg/ml Ca-HA auf 13,4 mg/ml Ca-HA um -0,7 mg/ml Ca-HA zu verzeichnen. Bei der höchsten spongiösen Knochendichte wurde ein Zuwachs von 110,4 mg/ml Ca-HA auf 212,90 mg/ml Ca-HA um +102,5 mg/ml Ca-HA gemessen.

Männer	n	min	max	MW	SD
sBMD vor Therapie	7	38,9	104,4	70,91	8,4235
sBMD unter Therapie	7	55,6	118,3	82,80	8,8865

Tab. 4.8 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD für Männer.

In Tabelle 4.8 werden die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für die spongiöse Knochendichte getrennt für die Männer dargestellt. Dabei zeigte sich bei der niedrigsten sBMD ein Zuwachs von 38,9 mg/ml Ca-HA auf 55,6 mg/ml Ca-HA um +16,7 mg/ml Ca-HA unter Therapie. Für die höchste sBMD wurde ein Zuwachs von 104,4 mg/ml Ca-HA auf 118,3 mg/ml Ca-HA um 13,9 mg/ml Ca-HA verzeichnet.

Im Folgenden wird der Verlauf der corticalen Knochendichte getrennt nach Frauen und Männern betrachtet. Bei der Erstuntersuchung zeigt sich eine Differenz von

46,03 mg/ml Ca-HA zwischen den Männern und Frauen. Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr betrug die Differenz 53,72 mg/ml Ca-Ha zugunsten der Männer (Abb. 4.24). Bei der corticalen Knochendichte der Lendenwirbelsäule zeigte sich nach einem Jahr bei den Frauen (n=46) ein Zuwachs von 248,54 mg/ml Ca-HA auf 257,26 mg/ml Ca-HA um +8,72 mg/ml Ca-HA. Dieser Zuwachs ist als statistisch signifikant zu betrachten ($p=0,008$).

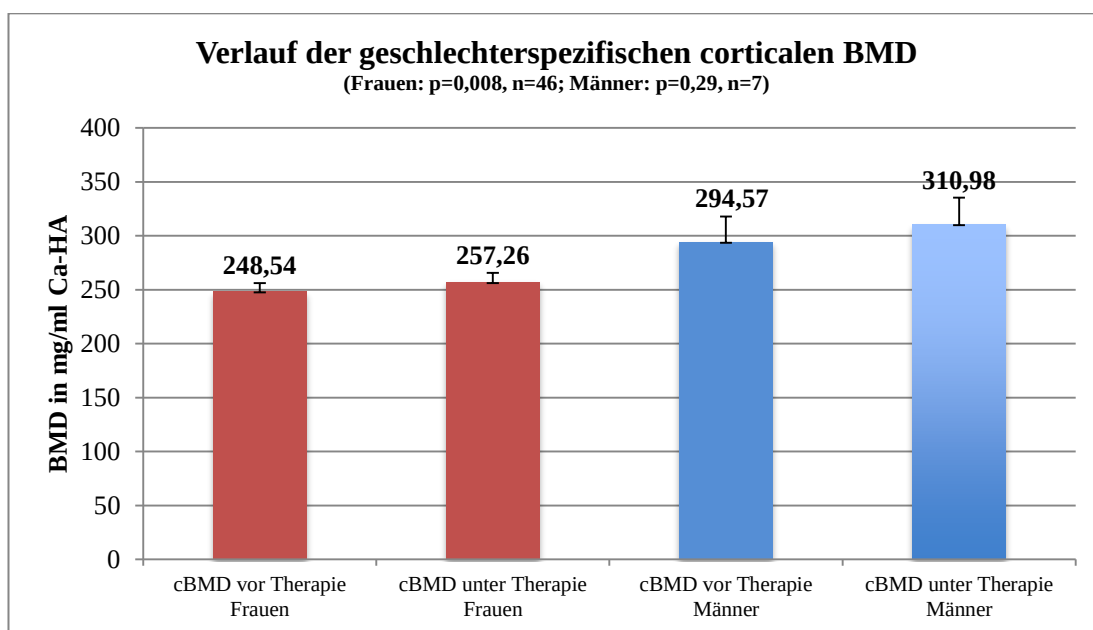


Abb. 4.24 Vergleich der cBMD bei Männern und Frauen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.

Bei den Männern lässt sich ein Zuwachs von 294,58 mg/ml Ca-HA auf 310,98 mg/ml Ca-HA um 16,42 mg/ml Ca-HA an corticaler Knochendichte der Lendenwirbelsäule innerhalb eines Jahres beobachten ($p=0,29$). Aufgrund der geringen Stichprobe ($n=7$) lässt sich diese Differenz nur als Trend und nicht als statistisch signifikant bewerten.

In Tabelle 4.9 sind die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der spongiösen Knochendichte innerhalb eines Jahres für die Frauen ($n=46$) getrennt dargestellt.

Innerhalb eines Jahres war bei der niedrigsten corticalen BMD bei den Frauen ein Verlust von 157,3 mg/ml Ca-HA auf 65,3 mg/ml Ca-HA um -92,06 mg/ml Ca-HA zu verzeichnen.

Frauen	n	min	max	MW	SD
cBMD vor Therapie	46	157,3	389,2	248,55	7,4965
cBMD unter Therapie	46	65,3	393	257,26	8,5286

Tab. 4.9 Übersicht der cBMD für Frauen.

Bei der höchsten corticalen BMD wurde bei den Frauen ein Zuwachs von 389,2 mg/ml Ca-HA auf 393 mg/ml Ca-HA um +3,8 mg/ml Ca-HA gemessen.

Männer	n	min	max	MW	SD
cBMD vor Therapie	7	211	398,8	294,57	23,4675
cBMD unter Therapie	7	234,1	412,4	310,98	24,5452

Tab. 4.10 Statistikübersicht der cBMD für Männer.

In Tabelle 4.10 werden die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für die corticale Knochendichte getrennt für die Männer dargestellt. Die niedrigste cBMD verzeichnete ein Zuwachs von 211 mg/ml Ca-HA auf 234,1 mg/ml Ca-HA um +23,1 mg/ml Ca-HA unter Therapie. Für die höchste cBMD wurde ein Zuwachs von 398,8 mg/ml Ca-HA auf 412,4 mg/ml Ca-HA um 13,6 mg/ml Ca-HA beobachtet.

4.3 Verlauf der knochenspezifischen Laborparameter

Vor der ersten Zoledronsäuregabe und bei der Nachuntersuchung wurde bei allen Patienten das Basislabor bestimmt.

4.3.1 Verlauf der alkalischen Phosphatase

Die Bestimmung der ALP erfolgte jeweils vor der Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie.

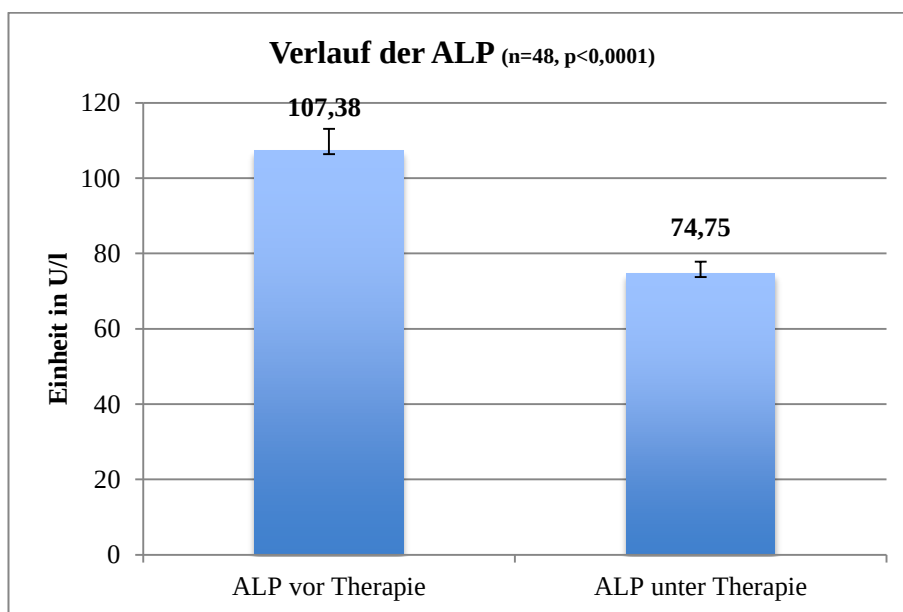


Abb. 4.25 Verlauf der ALP im Serum.

Bei der Betrachtung der ALP konnte sich innerhalb eines Jahres ein signifikanter Abfall der Konzentration messen lassen. Im Mittel zeigte sich ein Konzentrationsabfall von -32,63 U/I ($p < 0,0001$) (Abb. 4.25).

	n	min	max	MW	SD
ALP vor Therapie	48	54,0	222,0	107,38	5,7476
ALP unter Therapie	48	11,0	120,0	74,75	3.0680

Tab. 4.11 Übersicht der Statistik zur ALP.

Tabelle 4.11 fasst die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für die ALP vor und ein Jahr nach Beginn der Therapie zusammen. Bei der niedrigsten Konzentration der ALP wurde ein Abfall von 43 U/I von 54 U/I auf 11 U/I beobachtet. Die höchste gemessene Konzentration sank um 102 U/I von 222 U/I auf 120 U/I. Im Mittel wurde ein Abfall der Konzentration der ALP um 32,63 U/I von 107,38 U/I auf 74,75 U/I gemessen.

4.3.2 Verlauf des Serumkalziums

Die Bestimmung des Serumkalziums erfolgte jeweils vor Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie.

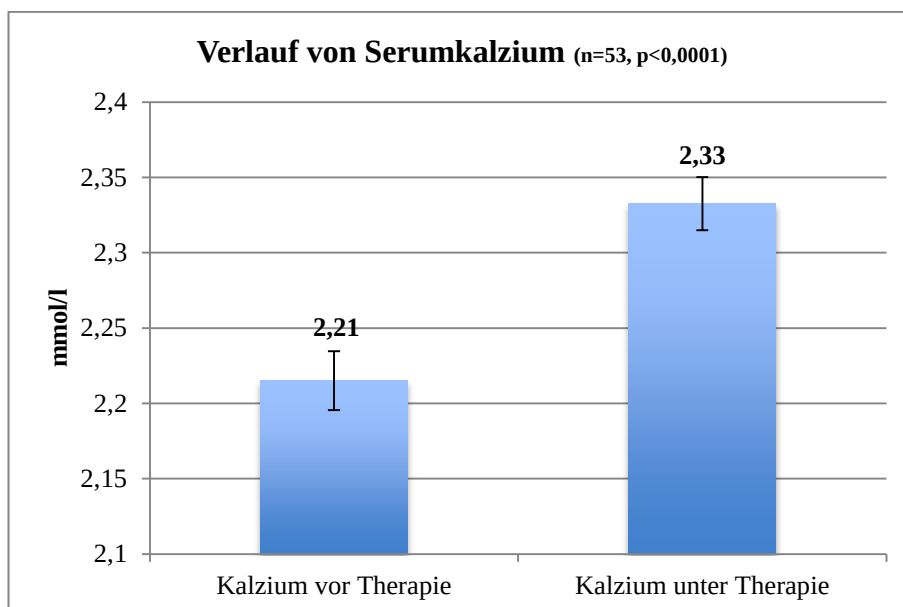


Abb. 4.26 Verlauf der Konzentration von Kalzium im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe.

Bei der Kalzium-Konzentration im Serum der Patienten konnte im Lauf der Therapie ein signifikanter Anstieg im Mittel um 0,12 mmol/l ($p < 0,0001$) verzeichnet werden (Abb. 4.26). In Tabelle 4.12 werden die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für die Kalziumkonzentration im Serum vor und ein Jahr nach Beginn der Therapie dargestellt.

	n	min	max	MW	SD
Kalzium vor Therapie	53	1,9	2,6	2,21	0,0196
Kalzium unter Therapie	53	2,2	2,6	2,33	0,0177

Tab. 4.12 Übersicht der Statistik von Serum-Kalzium.

Bei der niedrigsten Konzentration von Kalzium wurde ein Anstieg von 0,3 mmol/l von 1,9 mmol/l auf 2,2 mmol/l beobachtet. Bei der höchsten Konzentration wurde im Verlauf keine Änderung gemessen. Im Mittel wurde ein Anstieg der Konzentration des Serumkalziums um 0,12 mmol/l von 2,21 mmol/l auf 2,33 mmol/l verzeichnet.

4.3.3 Verlauf von Vitamin D3

Die Bestimmung von Vitamin D im Serum vor Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie.

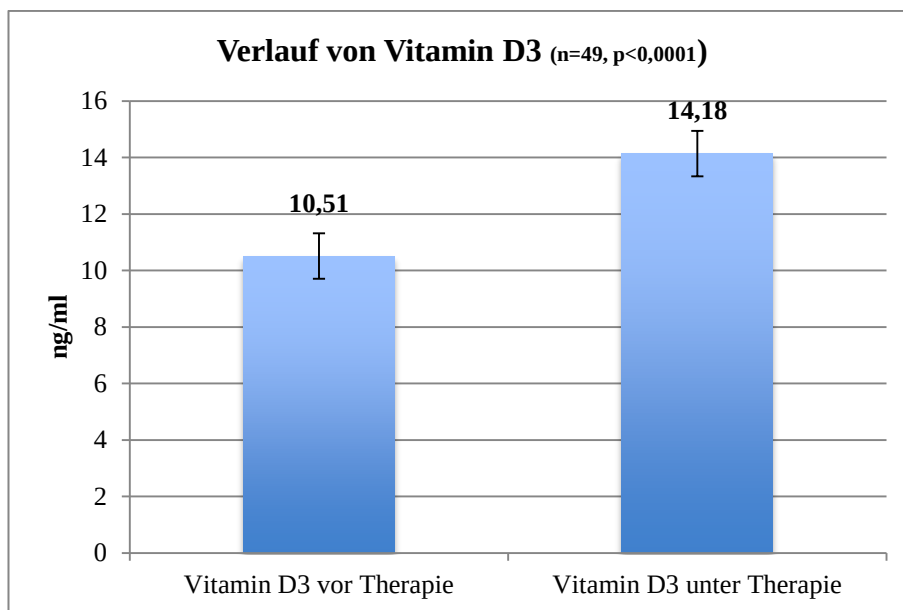


Abb. 4.27 Verlauf der Konzentration von Vitamin D im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe.

Bei der Vitamin D3 Konzentration zeigte sich im Verlauf der Therapie mit Zoledronat nach einem Jahr ein signifikanter Anstieg im Mittel um 3,67 ng/ml ($p<0,0001$) (Abb. 4.27).

	n	min	max	MW	SD
Vitamin D vor Therapie	49	7,1	29,8	10,51	0,8053
Vitamin D unter Therapie	49	7,1	28,5	14,18	0,8029

Tab. 4.13 Statistikübersicht von Vitamin D.

In Tabelle 4.13 werden die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für Vitamin D vor Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie dargestellt. Bei der niedrigsten Konzentration von Vitamin D wurde keine Änderung beobachtet. Die höchste gemessene Konzentration sank um 1,3 ng/ml von 29,8 ng/ml auf 28,5 ng/ml. Im Mittel wurde ein Anstieg der Konzentration von Vitamin D um 3,61 ng/ml von 10,51 ng/ml auf 14,18 ng/ml gemessen.

4.3.4 Verlauf von PTH

Die Bestimmung von PTH im Serum wurde vor Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie durchgeführt.

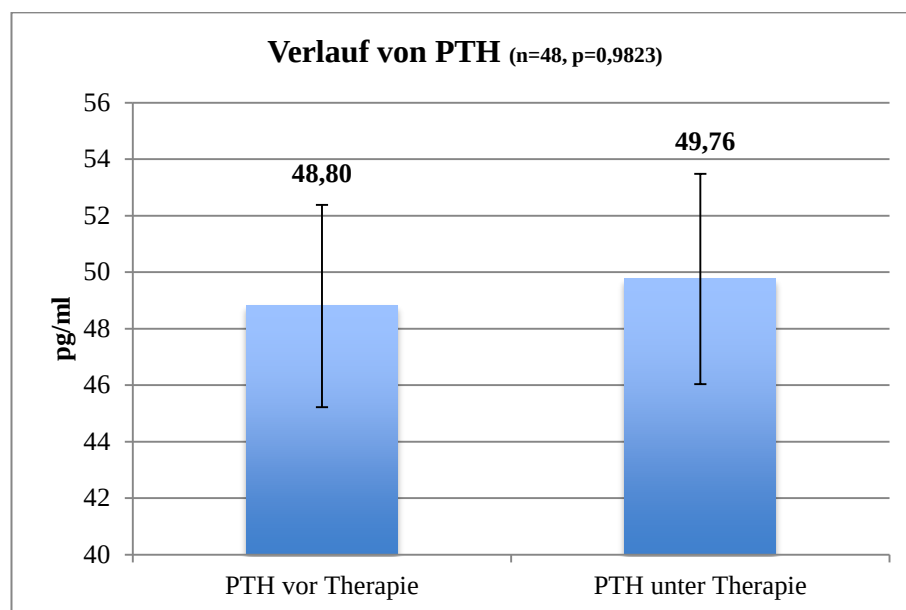


Abb. 4.28 Verlauf von Parathormon im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe.

Bei der Konzentration von PTH konnte innerhalb eines Jahres kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,98$) (Abb. 4.28).

	n	min	max	MW	SD
PTH vor Therapie	48	15,7	128,7	48,80	3,5788
PTH unter Therapie	48	9,9	132,4	49,76	3,7251

Tab. 4.14 Statistikübersicht zu Parathormon (PTH).

In Tabelle 4.14 werden die Minimal-, Maximal- und Mittelwerte für PTH vor Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie dargestellt. Bei der niedrigsten Konzentration von PTH wurde keine Änderung beobachtet. Die höchste gemessene Konzentration sank um 1,3 ng/ml von 29,8 ng/ml auf 28,5 ng/ml. Im Mittel wurde ein Anstieg der Konzentration von PTH um 3,61 ng/ml von 10,51 ng/ml auf 14,18 ng/ml gemessen.

4.4 Nebenwirkungsprofil

Um das Auftreten eines Postinfusionssyndroms zu analysieren, wurden die Patienten sowohl nach der Erstinfusion als auch nach der Folgeinfusion bei der Nachuntersuchung zu unerwünschten Ereignissen befragt. Die Nebenwirkungen wurden dabei wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben in sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) und seltene ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) eingeteilt. Tabelle 4.15 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der beobachteten Nebenwirkungen nach der ersten (n=53) und nach der zweiten (n=41) Infusion. Die Anzahl der Patienten die eine 2. Infusion erhielten verringerte sich, da 12 Patienten nach einem Jahr eine erneute Infusion ablehnten.

Infusion	häufige NW	gelegentliche NW	seltene NW	Anzahl Patienten
1. Infusion	19	12	2	53
2. Infusion	3	1	0	41

Tab. 4.15 Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten nach 1. und 2. Infusion.

Im Gesamtkollektiv (n=53) traten demnach bei 36 % (19 Patienten) häufige Nebenwirkungen nach der ersten Infusion auf. Fieber (7 Patienten, 13 % insgesamt, 37 % der häufigen NW) wurde dabei als sehr häufige Reaktion ($\geq 1/10$) mit in die Gruppe eingeschlossen. Bei 22 % (12 Patienten) der Patienten wurden gelegentliche Nebenwirkungen beobachtet, bei 2 von 53 Patienten (4 %) wurde eine unerwünschte Reaktion aus der Gruppe der seltenen Nebenwirkungen beobachtet (Tab. 4.15).

Nach der zweiten Zoledronsäuregabe wurde noch bei 3 Patienten (7 %) eine häufige Nebenwirkung beobachtet. Bei einem Patienten (2 %) trat eine unerwünschte Reaktion aus der Gruppe der gelegentlichen Nebenwirkungen auf (Tab. 4.15).

Betrachtet man sich die absolute Anzahl an beobachteten Nebenwirkungen nach der ersten Zoledronsäuregabe, so traten bei 25 Patienten (47 %) keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Bei etwas mehr als der Hälfte aller untersuchten Patienten (28 Patienten, 53 %) traten nach der Erstgabe von Zoledronsäure eine oder mehrere unerwünschte Reaktionen auf (Abb. 29).

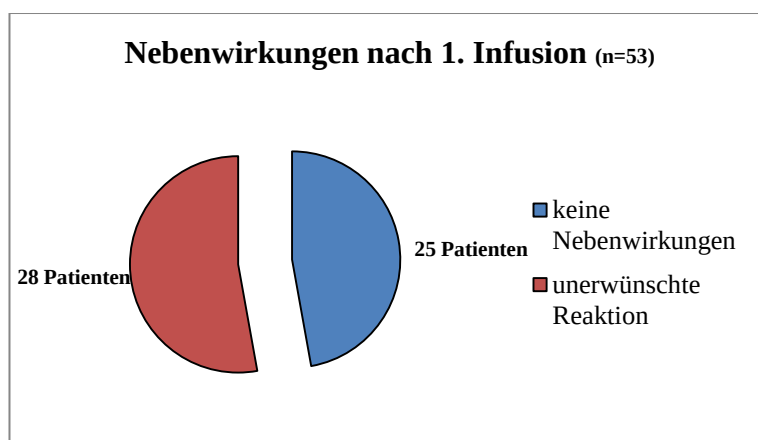


Abb. 4.29 Nebenwirkungen nach 1. Infusion im Gesamtkollektiv.

Bei der Nachuntersuchung erhielten 41 Patienten eine erneute Infusion. Dabei wurden erneut Nebenwirkungen bei 4 Patienten (9,8 %) beobachtet. Bei den restlichen 37 Patienten (90,2 %) kam es nach der zweiten Zoledronsäuregabe zu keinen unerwünschten Reaktionen (Abb 4.30).

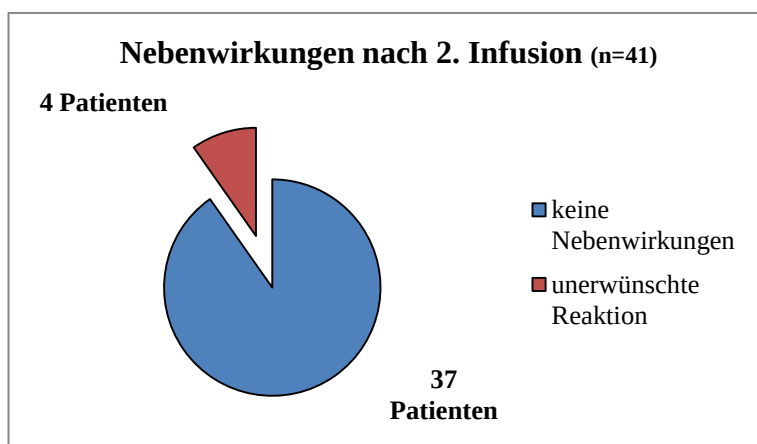


Abb. 4.30 Nebenwirkungen nach 2. Infusion im Gesamtkollektiv.

Tabelle 4.16 bezieht sich auf die Dauer der aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen. Nach der ersten Zoledronsäuregabe traten insgesamt bei 28 Patienten Nebenwirkungen auf. Bei 24 Patienten (86 %) hielten die Nebenwirkungen weniger als 3 Tage an. Bei 3 Patienten (11 %) wurden die Symptome über mehr als 3 Tage beschrieben. In einem Fall (3 %) wurden Arthralgien von über einer Woche Dauer angegeben (Tab. 4.16).

Dauer der NW	< 3 Tage	> 3 Tage	> 1 Woche
Nach 1. Infusion	24	3	1
Nach 2. Infusion	4	0	0

Tab. 4.16 Dauer der Nebenwirkungen.

Bei der Nachuntersuchung erhielten 41 Patienten eine erneute Infusion. Bei 4 Patienten wurden erneut Nebenwirkungen beobachtet (Abb. 4.33). Die

Nebenwirkungen nach der zweiten Infusion dauerten bei allen 4 Patienten weniger als 3 Tage (Tab. 4.16).

Um eine detaillierte Bewertung der Nebenwirkungen nach intravenöser Zoledronsäuregabe zu ermöglichen, wurden in dem Erhebungsbogen sämtliche, bis dato in Studien erfassten Nebenwirkungen, welche in Zusammenhang mit einer Zoledronsäuregabe stehen, erfasst.

Insgesamt wurden bei 19 Patienten (35,85 %) Nebenwirkungen beobachtet, die zu den häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zählen. In der folgenden Grafik sind alle im Patientenkollektiv beobachteten häufigen Nebenwirkungen dargestellt (Abb. 4.33). Am meisten wurden bei den Patienten grippeähnliche Symptome mit 15 Beobachtungen (78,95 % der häufigen Nebenwirkungen) registriert. Bei den 15 Patienten mit grippeähnlichen Symptomen traten in 7 Fällen (36,84 % der häufigen Nebenwirkungen) zudem Fieber (sehr häufig, $\geq 1/10$) auf.

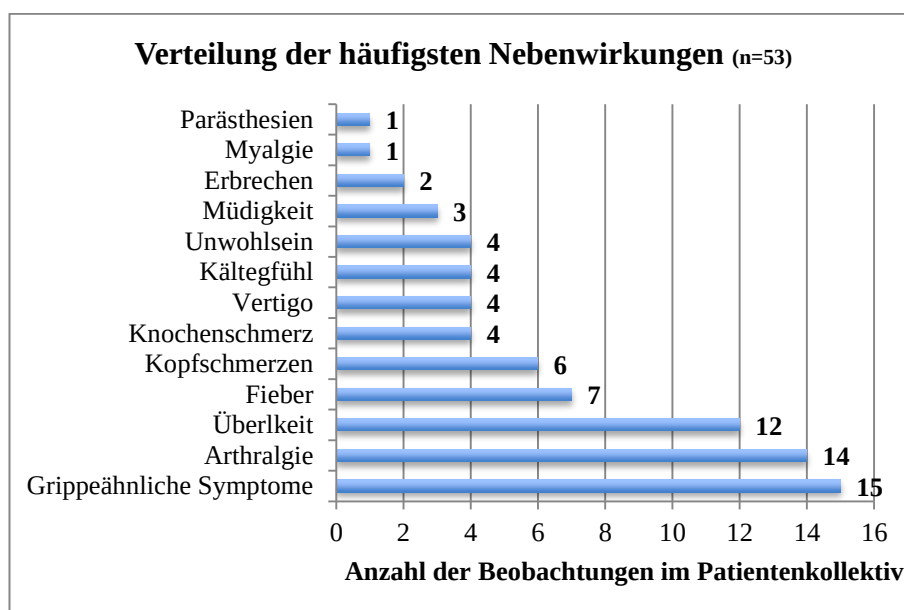


Abb. 4.31 Übersicht aller häufigen Nebenwirkungen nach Erstinfusion.

Bei 14 Patienten (26,4 % vom Gesamtkollektiv) wurden nach der ersten Infusion Arthralgien beobachtet. Über eine vermehrte Übelkeit nach Infusion berichteten 12 Patienten (22,6 %). Kopfschmerzen wurden von 6 Patienten (11,32 %) angegeben. Bei jeweils 4 Patienten (7,55 %) traten nach der Erstgabe von Zoledronsäure

vermehrt Knochenschmerzen, Vertigo, Kältegefühl und Unwohlsein auf (Abb. 4.31). Eine übermäßige Müdigkeit nach Infusion gaben 3 Patienten (5,66 %) an. Bei 2 Patienten (3,77 %) kam es nach der Infusion zum Erbrechen. Jeweils 1 Patient (1,88 %) berichtete nach der Infusion über Myalgien und Parästhesien.

Bei insgesamt 12 Patienten (22,64 %) aus dem untersuchten Gesamtkollektiv wurden nach erstmaliger Zoledronsäuregabe gelegentliche auftretende Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) registriert. Eine Übersicht über alle beobachteten gelegentlichen Nebenwirkungen ist in Abbildung 4.32 dargestellt. Führend bei den gelegentlichen Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv war ein vermehrtes Schwitzen nach der Infusion. Von 10 Patienten (18,87 % im Gesamtkollektiv) wurde ein übermäßiges Schwitzen nach der erstmaligen Gabe von Zoledronsäure berichtet. Von 3 Patienten (5,66 %) wurde über eine ausgeprägte Grippe berichtet (Abb. 4.32).

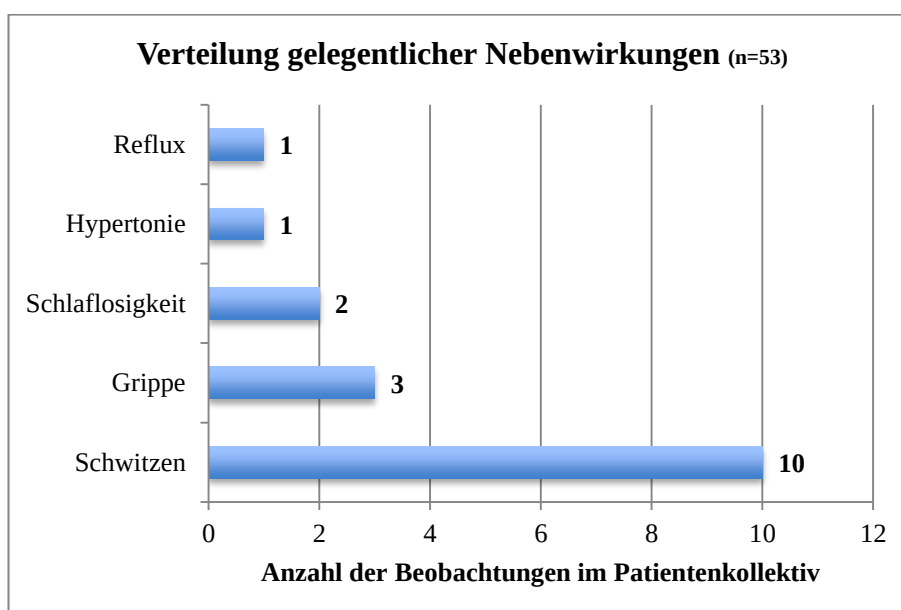


Abb. 4.32 Übersicht aller gelegentlichen Nebenwirkungen nach Erstinfusion.

Von 2 Patienten (3,77 %) wurde über eine Einschlafstörung bzw. eine vermehrte Schlaflosigkeit berichtet. Von einem Patienten (1,88 %) wurde ein vermehrter Reflux sowie Hypertonie angegeben (Abb. 4.32).

Den größten Anteil an Nebenwirkungen machten die grippeähnlichen Symptome mit 28,3 % bei allen Patienten aus. Ein vermehrtes Schwitzen stellte mit 19 % die häufigste, gelegentliche Nebenwirkung dar.

Bei einem Patient (1,88 %) kam es im Zuge der erstmaligen Gabe von Zoledronsäure zu seltenen Nebenwirkungen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$). Nach Infusion wurde über eine mehr als 3 Wochen andauernde Gelenkschmerzen berichtet. Zudem wurde an der Injektionsstelle am rechten Arm eine ausgeprägte Rötung beobachtet.

Um einen möglichen Unterschied im Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nach einer erneuten Infusion von Zoledronsäure aufzuzeigen, wurden bei den Patienten die eine zweite Infusion erhielten die möglichen Nebenwirkungen analog zur ersten Infusion im Erhebungsbogen erfasst. Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr erhielten 41 Patienten eine erneute Infusion.

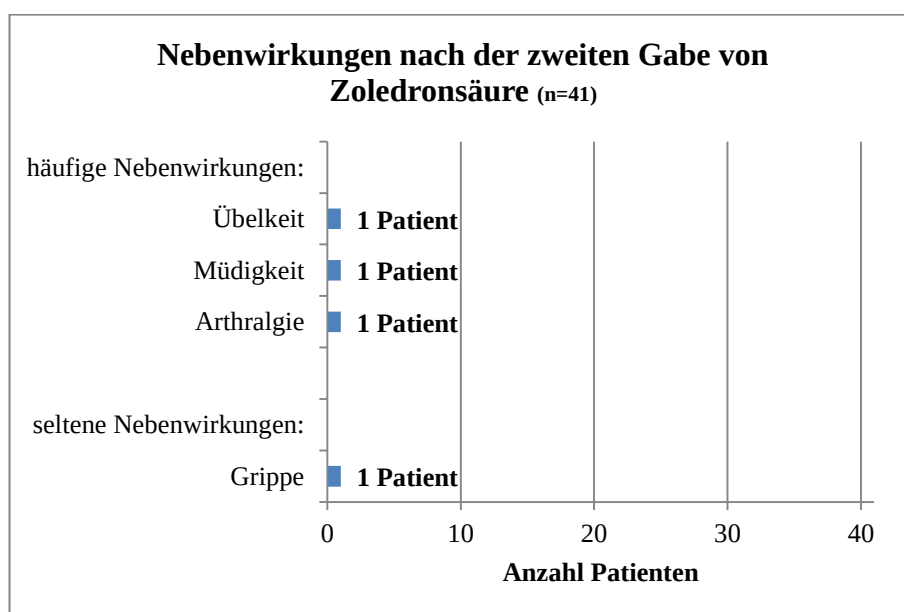


Abb. 4.33 Nebenwirkungen nach zweiter Gabe von Zoledronsäure im Gesamtkollektiv.

Nach der 2. Infusion wurden vier unerwünschte Ereignisse beobachtet. Arthralgie, Müdigkeit und Übelkeit wurden jeweils einmal beobachtet (2 %). Als seltene Nebenwirkung wurde eine Grippe beobachtet (2 %) wobei der direkte Zusammenhang mit der Infusion als unwahrscheinlich einzustufen ist (Abb. 4.33).

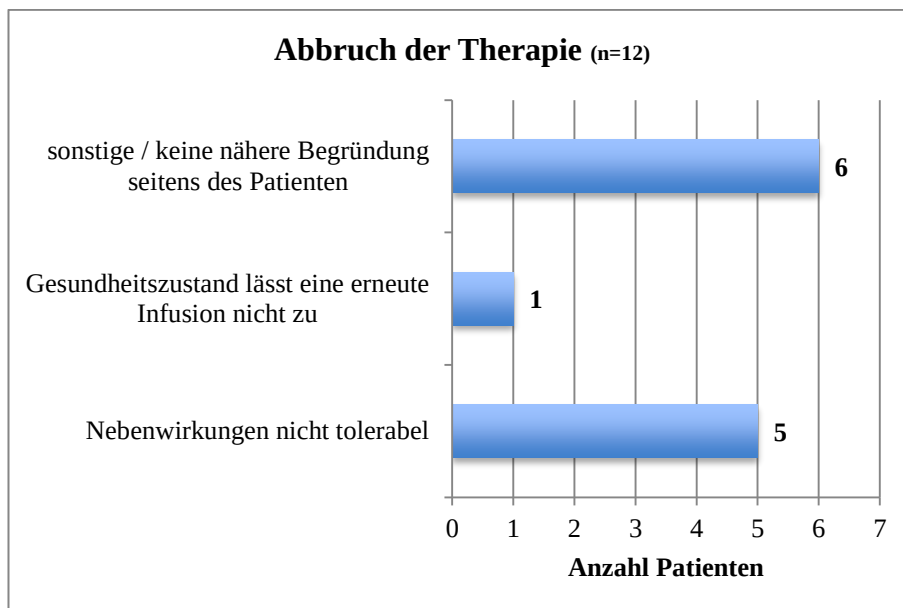


Abb. 4.34 Begründung für ein Aussetzen bzw. Abbruch der Osteoporosetherapie.

Bei der Nachsorgeuntersuchung nach einem Jahr entschieden sich 41 Patienten (77 %) dazu die Therapie mit Zoledronat fortzusetzen.

Bei 12 Patienten (23 %) wurde zunächst keine Folgeinfusion verabreicht. Die Begründungen für einen Abbruch der Therapie sind in Abbildung 4.34 zusammengefasst.

Bei 1 von 53 Patienten lies der Gesundheitszustand (Progredienz der Niereninsuffizienz) eine erneute Infusion nicht zu. 5 Patienten (9,43 %) lehnten ohne eine nähere Begründung eine erneute Infusion bzw. Fortführung der Therapie ab. Für insgesamt 6 Patienten (11,32 %) waren die Nebenwirkungen nach der ersten Infusion nicht tolerabel, sodass eine erneute Infusion nicht gewünscht wurde (Abb. 4.34).

5 Diskussion

Die Osteoporose gilt schon heute als häufigste systemische Skeletterkrankung in Nordamerika und Europa. Dabei besteht eine besonders hohe Prävalenz in der weißen Population. Insbesondere sind dabei Frauen ab der Menopause betroffen. Aufgrund des veränderten Hormonhaushalts kommt es nach der Menopause zu einem vermehrten Verlust an Knochendichte. Dabei gilt die Osteoporose sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern als Hauptgrund für Frakturen im Alter. Aufgrund der demografischen Entwicklung in den Industrienationen werden die Kosten, die durch Osteoporose entstehen, in den kommenden Jahren zunehmend ansteigen. Neben der Prävention der Krankheit ist die gezielte Therapie der Osteoporose gefordert, um deren Folgen und die damit verbundenen Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen zu mindern.

Bei der medikamentösen Therapie der Osteoporose zählen die Bisphosphonate zu der am meisten angewandten Stoffklasse. Dabei wird die Wirkung durch Bisphosphonate hauptsächlich durch deren antiresorptive Eigenschaften erzielt. Bei der antiresorptiven Therapie gilt es, durch Hemmung der Osteoklasten die negative Knochenbilanz auszugleichen und über die Dauer eine positive Knochenbilanz zu erreichen. Durch die jahrelange Erfahrung und die stetige Entwicklung neuer Bisphosphonate konnte die Therapie der Osteoporose in den letzten Jahren zunehmend optimiert werden. Ziel einer Behandlung mit Bisphosphonaten ist das Vermeiden neuer osteoporosebedingter Frakturen, die Steigerung der Knochenfestigkeit und Reduktion der bestehenden Schmerzen. Die vorherrschende Darreichungsform von Bisphosphonaten ist derzeit in Deutschland eine wöchentlich orale Substitution. Dabei birgt das Therapieschema mit oralen Bisphosphonaten aufgrund der Komplexität und Nebenwirkungen deutliche Nachteile, insbesondere bei Akzeptanz seitens der Patienten. In den vergangenen Jahren konnte im Zuge von Weiterentwicklungen das Therapieschema mit Bisphosphonaten stetig verbessert werden. Ein großer Fortschritt gelang mit der Entwicklung von intravenös verabreichbaren Bisphosphonaten durch eine große Verlängerung des Intervalls bei der Einnahme. Mit Zoledronsäure wurde 2009 in Deutschland das erste intravenöse Bisphosphonat zugelassen, welches nur einmal jährlich substituiert werden muss.

Dabei konnte für Zoledronsäure in klinischen Studien bereits der Nachweis für die Wirksamkeit in der Therapie von Osteoporose erbracht werden. Nach der Zulassung neuer Bisphosphonate gilt es die Anwendung im klinischen Alltag zu prüfen. Dabei stehen sowohl die Akzeptanz und Verträglichkeit bei den Patienten, als auch die Wirksamkeit in der Therapie von Osteoporose im Fokus. Die vorliegende Arbeit stellt eine Beobachtungsstudie der Therapie mit dem intravenösen Bisphosphonat Zoledronsäure von 53 Patienten mit manifester Osteoporose an der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen vor.

Bisphosphonate

Bisphosphonate werden hinsichtlich ihrer Eigenschaften und möglichen therapeutischen Einsatzbereiche bereits seit über vierzig Jahren erforscht. Bereits Anfang der Siebziger Jahre konnte die Arbeitsgruppe um Mühlbauer RC et al. in einer tierexperimentellen Studie an ovariectomierten Ratten den therapeutischen Effekt von Bisphosphonaten auf die Osteoporose nachweisen [80]. In der Klinik wurden Bisphosphonate zunächst jedoch nur zur Therapie von Knochenmetastasen und bei der Behandlung von Morbus Paget eingesetzt. Anfang der Neunziger konnte in ersten klinischen Studie die Wirkung von Bisphosphonaten bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe um Watts NB et al. konnte dabei für das oral substituierte Bisphosphonat Etidronat in einer Studie über den Zeitraum von zwei Jahren den positiven Effekt auf die Knochendichte bei Osteoporosepatienten bestätigen [6]. Diverse Arbeitsgruppen konnten in darauffolgenden Studien zudem die Verringerung des Frakturrisikos durch Therapie mit oralen Bisphosphonaten nachgewiesen [122]. Als Vorstufe zu den modernen Bisphosphonaten, welche intravenös verabreicht werden können, wurden zunächst die oralen Bisphosphonate weiterentwickelt um die positiven Effekte weiter zu verstärken. Bereits 5 Jahre nachdem Etidronat erfolgreich in der Therapie der Osteoporose eingesetzt werden konnte, wurde von der Arbeitsgruppe um Liberman UA et al. für Alendronat, ein potenteres Bisphosphonat der zweiten Generation, eine Steigerung der Wirksamkeit im Vergleich zu Etidronat

nachgewiesen [123]. Bone HG et al. verifizierten in einer retrospektiven Studie nach 10 Jahren Therapie mit Alendronat die positiven Effekte auf die Knochendichte bei Osteoporose sowie eine Reduktion des Frakturrisikos bei Osteoporosepatienten [124]. Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben setzt eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten eine hohe Compliance seitens der Patienten voraus. Die komplizierten Einnahmeschemata und die durch die kurzen Intervalle bedingten häufigen Nebenwirkungen führten im klinischen Alltag oft zu einer geringen Akzeptanz und Therapieabbrüchen. In der Entwicklung neuer Bisphosphonate stand demnach neben der Steigerung der Knochendichte und Reduktion des Frakturrisikos, die Vereinfachung der Verabreichung und Minderung der Nebenwirkungen im Vordergrund. Einen großen Fortschritt in der Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten brachte die Umstellung von einer oralen Einnahme auf die intravenöse Gabe. Durch eine intravenöse Substitution konnte das Intervall des Einnahmeschemas verlängert werden. Die Arbeitsgruppe um Miller PD et al. konnte in einer Vergleichsstudie zeigen, dass die Wirkung zwischen dem wöchentlich verabreichten Alendronat und der nur alle 4 Wochen intravenös gegebenen Ibandronsäure vergleichbar sind [127].

Das in unserer dargestellten Untersuchung verwendete Bisphosphonat Zoledronsäure stellt die aktuellste Entwicklungsstufe, der in der Medizin verwendeten Bisphosphonate, dar. Dabei muss Zoledronsäure in der Therapie der Osteoporose nur einmal jährlich substituiert werden. Bei Zoledronsäure handelt es sich um ein stickstoffhaltiges Bisphosphonat der dritten Generation, welches als einziges Präparat für die einmalige intravenöse Gabe pro Jahr bei der Therapie von Osteoporose zugelassen ist. Im Jahr 2007 wurde mit den HORIZION-Studien (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) die größte Arbeit zu Zoledronsäure veröffentlicht [9]. Die doppelblinde, placebokontrollierte Studie war auf einen Zeitraum von 3 Jahren ausgelegt und konnte insgesamt 7765 Patienten miteinbeziehen. Eingeschlossen wurden dabei ausschließlich postmenopausale Frauen mit einer nachgewiesenen Osteoporose. Die Arbeitsgruppe um Black DM et al. konnte in der Auswertung eine Reduzierung des Frakturrisikos sowie einen signifikanten Zuwachs der Knochendichte unter Therapie nachweisen [9]. Damit konnte gezeigt werden, dass man mit einer nur einmal im Jahr stattfindenden Substitution von Zoledronsäure eine vergleichbare teils bessere,

Wirksamkeit erzielen kann, wie bei den bisher gängigen oralen Bisphosphonaten. Der Vorteil dieser Therapie liegt sicherlich in der komfortableren Anwendung sowie der Reduktion der Tablettenlast für die Patienten. Die präsentierten Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Zoledronsäure in der Reduktion des Frakturrisikos sowie der Steigerung der Knochendichte sind weitestgehend vergleichbar. Von den 53 nachuntersuchten Patienten erlitt nur ein Patient im Therapiezeitraum eine erneute Fraktur. Bezieht man sich bei der Knochendichte ausschließlich auf den T-Score, kann jedoch keine signifikanter Zuwachs nachgewiesen werden. Ein Grund dafür ist in dem kürzeren Beobachtungszeitraum von nur einem Jahr zu sehen. Die Arbeitsgruppe von McClung et al. konnte zeigen, dass es unter Therapie mit Zoledronsäure in den ersten 12 Monaten nur zu einer diskreten Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule kommt, während im zweiten Jahr der Behandlung eine höhere Zunahme der Knochendichte zu verzeichnen ist [130].

Die klinische Anwendung von Bisphosphonaten zeigt, dass trotz der langen Erfahrung in der Behandlung von Osteoporose mit oralen und intravenösen Bisphosphonaten es nötig ist, neue Präparate kritisch zu prüfen, und mit den etablierten Medikamenten und Therapieschemata zu vergleichen.

Die retrospektive Arbeit schließt sich einer Reihe von Studien an, die ebenfalls die Wirksamkeit von Zoledronsäure im Hinblick auf die Behandlung von Osteoporosepatienten untersuchen.

Patientenkollektiv

Der Altersdurchschnitt im Gesamtkollektiv, der in die Arbeit einbezogenen Patienten, lag zwischen 71 und 72 Jahren. Man geht davon aus, dass die ersten pathologischen Frakturen sich zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr ereignen. In den meisten Fällen wird erst nach einer erlittenen Fraktur die Diagnose einer Osteoporose gestellt und anschließend eine leitliniengerechte Therapie eingeleitet. Betrachtet man sich die Geschlechterverteilung in unserer Untersuchung, so entspricht der Frauenanteil im Vergleich zu den Männern in etwa der Verteilung der Osteoporose in der deutschen Gesamtbevölkerung. Das die Männer derzeit noch deutlich

unterrepräsentiert bei Studien über Osteoporose sind, hat zur Folge das sowohl die Statistiken, als auch die Therapiekonzepte hauptsächlich aus den Daten von Frauen erstellt werden. In einer Analyse der Arbeitsgruppe um Briot K et al. wird als Hauptproblem bei der Diagnose von Osteoporose bei Männern die fehlende Standardisierung sowie das Zurückgreifen auf Methoden, welche größtenteils ihre Aussagekraft auf ältere Daten beziehen die ausschließlich mit einem Frauenkollektiv erhoben worden sind, angeführt [107].

Der durchschnittlich ermittelte T-Score vor Therapie lag im beobachteten Kollektiv mit -3,58 SD bereits sehr niedrig. Neben der Osteoporose können Begleiterkrankungen zu einer verminderten Knochendichte beitragen. Bei 25 % der Patienten lag bei Therapiebeginn bereits eine rheumatoide Arthritis vor. Die rheumatoide Arthritis gilt als wichtigster Vertreter chronischer Krankheiten, die mit osteoporosebedingten Frakturen in Zusammenhang gebracht werden [110]. Ein Hauptgrund ist hierbei die notwendige Therapie mit Glukokortikoiden. Durch die negative Regulation der Expression des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin 6 bewirken Glukokortikoide eine erhöhte Osteoklastenaktivität sowie eine Hemmung der Osteoblasten [39]. Dies führt zwangsläufig zu einer vermehrten Abnahme der Knochendichte und einem daraus resultierenden erhöhten Frakturrisiko. Zudem wird durch Glukokortikoide die intestinale Resorption des für den Knochenstoffwechsel wichtigen Kalzium und Vitamin D gehemmt [111, 112]. Dies konnte in einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Habtezion A et al. für Morbus Crohn Patienten, welche eine Therapie mit Glukokortikoiden erhielten, nachgewiesen werden. Demnach bestand für die untersuchten Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko im Verlauf der Therapie eine Osteoporose zu entwickeln. Dieses Risiko, trifft ebenfalls für 3 Patienten aus dem von uns untersuchten Kollektiv zu, bei denen aufgrund einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder Magenteilresektion, eine gestörte Aufnahme von Vitamin D und Kalzium vorlag. Bei diesen Patienten galt es, besonders auf die notwendige Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr zu achten [116]. Der signifikante Zusammenhang zwischen einer Steroidtherapie und niedriger Knochendichte konnte zudem in mehreren Studien belegt werden [113]. Bei 23 % der Patienten lag zu Therapiebeginn ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vor. Der Insulinmangel kann dabei mit der Zeit zu einer negativen Knochenbilanz und verminderten Kollagensynthese führen [114, 115]. Bei 2 Patienten lag zu

Therapiebeginn eine Niereninsuffizienz vor. Durch die gestörte Regulation im Kalzium- und Phosphathaushalt kommt es im Verlauf der Erkrankung durch eine erhöhte Konzentration von Parathormon zum Abbau von Knochenmasse. Bereits nicht-dialysepflichtige Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für eine erniedrigte Knochendichte auf [117]. Man kann demnach einen Zusammenhang zwischen dem sehr niedrigen T-Score des untersuchten Patientenkollektivs und den vorhandenen Nebenerkrankungen sehen.

Neben den bereits erwähnten Glukokortikoiden stehen eine Reihe weiterer Medikamente im Zusammenhang mit dem vermehrten Knochenabbau. Die Arbeitsgruppe um Ooms ME et al. konnte in einer Studie nachweisen, dass insbesondere Schleifendiuretika eine niedrige Knochendichte begünstigen können. Bei 24 von 53 Patienten (45 %) fanden sich in der Dauermedikation Diuretika. Für Schleifendiuretika konnte ein erhöhtes Frakturrisiko sowie das Risiko für eine verminderte Knochendichte festgestellt werden [118]. Im beobachteten Kollektiv waren 36 % der Patienten auf eine dauerhafte orale Antikoagulation mit Phenprocoumon angewiesen. Durch eine dauerhafte orale Antikoagulation mit Phenprocoumon kommt es durch die Vitamin-K-Antagonisierung zur Hemmung der γ -Carboxylierung von Osteocalcin und damit zu einem gestörten Mineralisierungsprozess im Knochen [119].

Die im beobachteten Patientenkollektiv vorliegenden Begleiterkrankungen und die bestehende Dauermedikation begünstigen bei allen betroffenen Patienten zusätzlich einem vermehrten Abfall der Knochendichte. Dabei handelt es sich sowohl bei den Nebendiagnosen, als auch bei der Dauermedikation um bei Osteoporosepatienten häufig bestehende Grundleiden. Das dadurch bedingt erhöhte Risiko für eine niedrige Knochendichte erfordert zusätzlich eine gezielte Diagnose und Therapie, um Frakturen und die Folgebeschwerden zu mindern.

Bei allen Patienten lag zu Therapiebeginn eine pathologische Fraktur aufgrund der Osteoporose vor. Als Grund für die Fraktur gaben 91 % der Patienten ein direktes Trauma an, wobei es sich bei den meisten um einen Sturz im häuslichen Umfeld („an der Teppichkante hängen geblieben“, „in der Dusche ausgerutscht“ etc.) handelte. Diese Unfallhergänge lassen sich meistens als inadäquates Trauma werten, was für eine niedrige Knochendichte oder schlechte Knochenqualität spricht. Bei 5 Patienten

fand sich in der Anamnese kein direktes Trauma. Hier handelte es sich hauptsächlich um pathologische Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper.

Als zusätzlicher Einflussfaktor auf die Knochendichte und damit die Therapie der Osteoporose zählt der Lebensstil der Patienten. Die Aufnahme von Kalzium durch die Ernährung sowie gesteigerte Synthese von aktivem Vitamin D durch eine vermehrte Sonnenlichtexposition, können die Mineralisierung des Knochens positiv beeinflussen. Die meisten Patienten (74%) gaben bei der Untersuchung vor Therapie an, regelmäßig Milchprodukte zu konsumieren. Ebenfalls wurde von 79% der Patienten eine häufige Sonnenlichtexposition angegeben. Die Arbeitsgruppe von Bischoff-Ferrari HA untersuchten in einer Metaanalyse von randomisierten, doppelblinden Studien den Einfluss von zusätzlich substituierten Vitamin D auf die Reduktion des Frakturrisiko. Dabei konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Vitamin D in einer täglichen Dosierung von 700-800IE zu einer signifikanten Reduzierung des Frakturrisikos führt [131, 132]. Die Arbeitsgruppe um Boonen S et al. konnte zudem zeigen, dass die Kombination von Vitamin D und Kalzium in der Prävention für Frakturen als optimale Ergänzung in der Therapie mit Bisphosphonaten eingesetzt werden kann [133, 134]. In der vorliegenden Untersuchung wurde allen Patienten die Kombination von Vitamin D und Kalzium als Ergänzung zur Einnahme gemäß den Leitlinien verschrieben. Bei der Nachuntersuchung bestätigten deutlich mehr als die Hälfte der Patienten (74%) die Tabletten regelmäßig wie verordnet eingenommen zu haben. Der große Anteil an Patienten, die demnach eine ausreichende Substitution von Kalzium und Vitamin D während des Beobachtungszeitraumes erhielten, trägt sicherlich zu den hier ermittelten guten Ergebnissen, hinsichtlich der Knochendichte und dem Auftreten neuer Frakturen, bei.

Die Knochendichte lässt sich jedoch auch negativ beeinflussen. Der vermehrte Konsum von Nikotin, Alkohol und Koffein bei Patienten wird dabei als begünstigender Faktor angesehen, eine niedrige Knochendichte zu entwickeln. Von diversen Arbeitsgruppen konnte dabei der direkte Zusammenhang nachgewiesen werden [37, 38]. Bei der Befragung unserer Patienten gaben deutlich mehr als die Hälfte der Patienten an, auf diese Genussmittel gänzlich zu verzichten. Dies entspricht den jeweils aktuellen Lebensumständen der Patienten. Wie jedoch bereits

in Kapitel 2.2 beschrieben, ist ein entscheidender Faktor für die Entwicklung einer Osteoporose die „peak bone mass“. Demnach wäre es von Vorteil retrospektiv das Konsumverhalten von Osteoporosepatienten bis zu deren 30. Lebensjahr zu erfragen, um eventuelle Rückschlüsse auf eine besonders niedrige Knochendichte im Alter zu ziehen.

Die von den Patienten gemachten Angaben zu den Rücken- und Bewegungsschmerzen im Zusammenhang mit der Therapie lassen sich nur eingeschränkt bewerten, da es sich ausschließlich um individuelle subjektive Einschätzungen handelt. Auffallend ist, dass sich vor allem die, von den Patienten angegebene, Intensität der Schmerzen im Verlauf des Beobachtungsjahres reduzierte.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv kann sowohl von der Altersstruktur, als auch bei der Verteilung der Nebenerkrankungen und Lebensführung als typisches Klientel für Osteoporosepatienten angesehen werden. Das meist hohe Lebensalter und bestehende Nebenerkrankungen fordern bei einer leitliniengerechten Therapie der Osteoporose eine fundierte Anamnese, Diagnostik und frühzeitige medikamentöse Behandlung.

Knochendichte und Laborparameter

Im Vergleich zu den meisten Studien, die sich mit der Therapie von Osteoporose mit Bisphosphonaten und insbesondere deren Wirkung auf die Knochendichte befassen, erfolgte die Ermittlung der Knochendichte in unserer Arbeit mittels quantitativer Computertomografie. Gemessen wurde jeweils vor Therapiebeginn und nach 12 Monaten an der Lendenwirbelsäule. Der T-Score lag bereits bei Therapiebeginn im Patientenkollektiv mit -3,58 SD im Mittel sehr niedrig. Als Gründe für diesen niedrigen Durchschnittswert ist das hohe Patientenalter, die ubiquitären Nebenerkrankungen sowie die vorhandene Dauermedikation im Gesamtkollektiv zu sehen. Jedoch trägt auch die Messung der Knochendichte mittels QCT zu einem niedrigen T-Score bei.

In mehreren Studien wurden die Messungen der Knochendichte mittels DXA und QCT verglichen [58 – 60]. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Messungen per

QCT die Werte im Schnitt bis zu -1,45 SD niedriger ausfallen als bei Messungen per DXA. Dafür können 4 Gründe genannt werden:

1. Der Verlust an Knochendichte beginnt zunächst trabekulär in der Spongiosa. Das QCT kann diesen Verlust durch getrennte Beurteilung von Spongiosa und Corticalis früher als die DXA erfassen [59].
2. Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule (Osteophyten, Osteochondrose, extraossäre Kalzifikationen, Verkalkung abdomineller Gefäße) werden in der DXA miterfasst und führen zu einer falsch hohen BMD [58, 135].
3. Erhöhtes Körpergewicht ($\text{BMI} > 27$) führt in der DXA zu einem bis zu 1,45 SD höheren T-Score als im QCT [136, 137].
4. Eine große Körperstatur führt in der DXA zu einer höheren BMD [138].

Diese Faktoren tragen sicherlich zu den in unserer Untersuchung gemessenen, sehr niedrigen Knochendichtewerten bei. Dabei eignet sich die Messung der Knochendichte per QCT durchaus, um eine Erfolgskontrolle in der Therapie von Osteoporose durchzuführen. Insbesondere an der Lendenwirbelsäule konnte in zahlreichen Studien eine höhere diagnostische Sensitivität moderner QCTs im Vergleich zur DXA gezeigt werden [139]. Jedoch ist zu sagen, dass es mehr Studien benötigt um eine solide Datenlage für das QCT zu erstellen, damit die Vergleichbarkeit der T-Scores aus den etablierten Daten der DXA-Messungen gesteigert werden kann.

Bei dem Verlauf des T-Scores konnten wir innerhalb eines Jahres keinen signifikanten Anstieg messen. Im Mittel legte der T-Score beim Gesamtkollektiv zwar um 0,0629 SD zu ($p=0,31$), was sich jedoch nur als zufällig bewerten lassen darf. Für den Z-Score hingegen konnten wir im Verlauf ein signifikanten Anstieg von 0,0833 SD ($p=0,007$) vom Ausgangswert messen. In der Literatur wird der Z-Score als aussagekräftiger als der T-Score angesehen, wenn es um das Einschätzen des Frakturrisikos geht. Da es sich bei unserer Untersuchung um keine Vergleichsstudie handelt, lässt sich keine fundierte Aussage bezüglich einer Reduzierung des Frakturrisikos mangels Kontrollgruppe treffen. Jedoch ist auffällig, dass es bei lediglich einem Patient von 53 (1,9 %) unter der Therapie zu einer

erneuten Fraktur gekommen war. Bei 52 Patienten wurde weder ein neues Frakturereignis noch eine Störung im Heilungsverlauf beobachtet.

Bei dem Verlauf der Knochendichte war es durch die Messung durch das QCT möglich, zwischen corticaler- und spongiöser Dichte zu differenzieren. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Beobachtungsstudie mit einer relativ kleinen Fallzahl handelt ($n=53$), lassen sich die Ergebnisse eher als Trends und Tendenzen werten. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, wurde bei der sBMD unter Therapie innerhalb eines Jahres kein signifikanter Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule gemessen. Es konnte jedoch im Mittel ein Zuwachs von 9 % gemessen ($p=0,27$) werden. Bei den Messungen der cBMD wurde hingegen ein signifikanter Zuwachs der Dichte im Mittel um 9,74 mg/ml Ca-HA gemessen ($p=0,004$). Von den meisten Arbeitsgruppen wurde bei den meisten großen klinischen Studien über die Effektivität von Bisphosphonaten in der Osteoporosetherapie ausschließlich Messungen durch DXA angewendet. Daher lassen sich keine Vergleiche, der in dieser Beobachtungsstudie ermittelten, Ergebnisse für die cBMD stellen. Es ist jedoch interessant, dass während der Therapiedauer von einem Jahr zunächst die cBMD im Vergleich zur sBMD signifikant ansteigt, obwohl ein höherer Knochenstoffwechsel in den Trabekeln der Spongiosa stattfindet. In Tiermodellen konnte mittels Mikro-CT gezeigt werden, dass bei einem Verlust von 50 % der Knochendichte in der Spongiosa im gleichen Zeitraum nur 18 % in der Corticalis verloren gehen [140]. Durch die ermittelten Ergebnisse lässt sich die Annahme treffen, dass innerhalb von einem Jahr durch die Inhibition der Osteoklasten durch Zoledronat es zunächst zu einem größeren Anstieg der Dichte in der Corticalis kommt. Die Arbeitsgruppe um Recker RR et al. untersuchte in einer Unterstudie der HORIZON-PFT bei 152 Patienten die Knochenstruktur mittels Mikro-CT. Dazu wurde nach 3 Jahren eine Knochenbiopsie aus dem Os Ilium entnommen und die Knochenarchitektur genauer untersucht. Unter anderem ergab die Studie, dass im direkten Vergleich die corticale Dicke des Knochens tendenziell mehr gestiegen war als die spongiöse [141]. Die in der Vorliegenden Arbeit durchgeführten Messungen der Corticalis bestätigen die von Recker RR et al. getroffenen Aussagen.

Betrachtet man sich die Knochendichte in der Spongiosa, ist wie bei den Messungen durch die Arbeitsgruppe um McClung M et al. der Gewinn an Knochendichte insgesamt innerhalb eines Jahres nur diskret [8]. Ein Verlauf der spongiösen und corticalen Knochendichte nach 3 Jahren könnte den Aufschluss geben, ob es über einen längeren Beobachtungszeitraum es auch in der Spongiosa zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte kommt.

Betrachtet man bei in der vorliegenden Untersuchung die Knochendichte getrennt nach Geschlecht, lassen sich deutliche Unterschiede im Vergleich von Männern und Frauen feststellen. Man muss jedoch zubeachten, dass aufgrund der kleinen Fallzahl bei den Männern (n=7) man nur von einer Tendenz sprechen kann. Bei der sBMD zeigten Frauen einen Anstieg im Mittel um 4,67 mg/ml Ca-HA ($p=0,91$), wobei die Männer einen Anstieg von 9,89 mg/ml Ca-HA ($p=0,015$) nach einem Jahr aufwiesen. Bei der cBMD verhält es sich dagegen anders. Während bei den Männern kein signifikanter Anstieg gemessen wurde, stieg die cBMD bei den Frauen um 14,2 % im Vergleich zum Ausgangswert ($p=0,008$). Diese Unterschiede lassen sich aufgrund der kleinen Stichproben jedoch nur begrenzt bewerten. Bisher wurden bei Studien, die den Erfolg einer Osteoporosetherapie hinsichtlich der Knochendichte überprüften, Männer und Frauen nicht getrennt ausgewertet. Um die gemessene Tendenz zu überprüfen, wären weitere Studien mit einer sowohl größeren als ausgeglichenen Fallzahl zwischen Männern und Frauen notwendig.

Die Arbeitsgruppe um Saag K et al. untersuchte den Einfluss von Zoledronsäure auf die knochenspezifischen Laborparameter. Im Verlauf der Studie konnte ein signifikant höherer Abfall bei den knochenresorptionsspezifischen Laborparametern unter Zoledronsäuregabe ermittelt werden [142]. Die Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit können dies bestätigen. Wie oben bereits erwähnt, wurde zu einer Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten immer zusätzlich eine tägliche Substitution von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Betrachtet man sich den Verlauf der Serumkonzentrationen von Kalzium und Vitamin D in der beobachteten Patientengruppe, konnte bei beiden Werten ein signifikanter Anstieg in der Konzentration beobachtet werden. Dies kann zudem die hohe Compliance bei der Einnahme von Vitamin D und Kalzium bestätigen. Das Serumkalzium stieg im Mittel um 5,4 %. Bei Vitamin D konnte im Serum ein Anstieg von 34,9 %

beobachtet werden (jeweils $p < 0,0001$). Der Knochenformationsmarker ALP wurde ebenfalls im Verlauf kontrolliert. Vor Therapie lag die ALP bei dem Patientenkollektiv mit 107 U/l über dem Referenzbereich. Unter der Therapie konnte nach einem Jahr ein Abfall der Konzentration der ALP um 30,4 % verzeichnet werden ($p < 0,0001$). Für PTH konnte kein signifikanter Anstieg oder Abfall verzeichnet werden. In Hinblick auf die Laborparameter können sich die in die vorliegenden Ergebnisse mit den bisherigen Studien zur Therapie mit Zoledronat vergleichen und teilweise bestätigen.

Nebenwirkungsprofil

Die Anwendung von Bisphosphonaten in der Therapie der Osteoporose ist im klinischen Alltag mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. Nach den HORIZON-Studien wurden eine Vielzahl unerwünschter Ereignisse beobachtet, die in direktem Zusammenhang mit einer Infusion von Zoledronsäure stehen. Die beobachteten Nebenwirkungen bei der Therapie konnten dabei in nachfolgenden Veröffentlichungen bestätigt werden und gelten als übliche Risiken bei Therapie mit Zoledronsäure. Dabei lag das Auftreten unerwünschter Nebenwirkung bei den HORIZON-Studien nach einer Erstinfusion bei 31,6 % in der Zoledrongruppe und 29,1 % in der Kontrollgruppe. Nach der zweiten Infusion wurden lediglich bei 6,6 % der Patienten unerwünschte Ereignisse in der Zoledrongruppe und 2,1 % unerwünschte Ereignisse in der Placebogruppe beobachtet. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen, während einer Behandlung mit intravenöser Zoledronsäure, handelt es sich hauptsächlich um akute Phasereaktionen, die bis zu 3 Tage direkt nach Infusion auftraten. Am häufigsten wurden dabei Fieber (16,1 %), Myalgien (9,5 %), grippeähnliche Symptome (7,8 %), Arthralgien (7,1 %) und Kopfschmerzen (6,3 %) beobachtet.

Die gemachten Beobachtungen bei der Anwendung von Zoledronsäure im klinischen Alltag decken sich dabei größtenteils mit den anderen Studien und können diese bestätigen. Bei 36 % der beobachteten Patienten wurde nach der ersten Infusion eine unerwünschte Nebenwirkung beobachtet. Am häufigsten waren grippeähnliche Symptome (28,3 %), Arthralgien (26,4 %), Übelkeit (22,6 %), Fieber (13 %) und

Kopfschmerzen (11 %) zu beobachten [9]. Als seltene Nebenwirkungen wurden von Black DM et al. Schmerzen, Rötung oder Juckreiz an der Infusionsstelle beschrieben (0,7 %) sowie Uveitis, Episkleritis und Iritis (0,2 %) [9]. Bei unseren Nachuntersuchungen wurden bei einer Patientin eine Arthralgie über 3 Wochen sowie eine Rötung an der Injektionsstelle beobachtet. Die Arbeitsgruppe um Hoff AO et al. beschrieb 2008 das gehäufte Auftreten von Kieferosteonekrosen bei intravenöser Gabe von Zoledronsäure [143]. In der HORIZON-PFT-Studie trat jeweils bei einem Patient aus der Zoledron- und Placebogruppe eine Kieferosteonekrose auf, die bei rechtzeitiger Therapie erfolgreich behandelt werden konnte. Dabei ist das Auftreten einer Kieferosteonekrose als sehr seltenes Risiko bei der Therapie mit Zoledronsäure zu werten und wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet.

Wie bereits oben beschrieben, werden Nebenwirkungen von Zoledronsäure hauptsächlich als akute Phasereaktionen angesehen. In der vorliegenden Untersuchung wurde nach der zweiten Gabe von Zoledronsäure bei lediglich 9,7 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, was die Theorie der akuten Phase Reaktion auf Zoledronsäure untermauert [144, 145]. Es ist jedoch zu festzuhalten, dass 12 Patienten (23 %) während des Beobachtungszeitraumes keine zweite Infusion erhielten, wovon 41 % eine Begründung in den nicht tolerablen Nebenwirkungen angaben.

Zusammenfassend findet die Therapie mit einer jährlichen Infusion von Zoledronsäure bei dem Großteil der Patienten trotz der Nebenwirkungen eine hohen Akzeptanz. 41 Patienten (77 %) entschieden sich nach einem Jahr zu einer Fortführung der Therapie mit Zoledronsäure.

Schlussfolgerung

Die Osteoporose ist auch heute noch eine unterdiagnostizierte Erkrankung, besonders bei Männern, die in ihrem Verlauf zu einer starken Lebensbeeinträchtigung führen kann. Durch moderne Diagnostik wie dem QCT und einer standardisierten, leitliniengerechten Untersuchung, kann man das Risiko für erneute

osteoporosebedingte Frakturen besser einschätzen und eine gezielte Prävention betreiben. Die aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen der DVO (Dachverband für Osteoporose) stützen sich hauptsächlich auf Daten, die bei Studien mit einem Frauenkollektiv erhoben worden sind. Es wäre demnach von Bedeutung in weiteren Studien aussagekräftige Daten in der Knochendichtemessung für Männer zu erheben, um eine exakte Frakturrisikobestimmung durchführen zu können [108, 109]. Es gilt jedoch schon vor dem Auftreten einer Fraktur das Risiko für eine Osteoporose und insbesondere das Frakturrisiko zu erkennen, um effektiv Prävention zu betreiben. Wichtig dabei ist auch die Erfassung von Grunderkrankungen, die eine erniedrigte Knochendichte zudem begünstigen. Moderne Bisphosphonate wie Zoledronsäure bieten durch die Möglichkeit einer jährlichen Verabreichung eine optimale Dosierung des Wirkstoffes sowie eine Senkung der Tablettenlast für den Patienten.

Durch Zoledronsäure lässt sich die Knochendichte bereits innerhalb eines Jahres, insbesondere in der Corticalis steigern. Der Knochen in der Corticalis ist zwar metabolisch weniger aktiv als in der Spongiosa, spielt jedoch eine wichtige Rolle für die Bruchfestigkeit und damit der Risikoreduktion für neue Frakturen. Im Zeitraum von einem Jahr konnte die Knochendichte vor allem in der Corticalis nach Zoledronsäuregabe einen signifikanten Anstieg verzeichnen. Es bedarf jedoch immer noch einer zusätzlich täglichen, ausreichenden Zufuhr von Vitamin D und Kalzium, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Diese Notwendigkeit und das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen erfordert seitens der behandelnden Ärzte eine intensive Aufklärung des Patienten.

Durch die Nachuntersuchung konnte erstmals ein Vergleich der spongiösen und corticalen Knochendichte an der Lendenwirbelsäule im QCT vorgenommen werden und damit der positive Effekt von Zoledronsäure auf den osteoporotischen Knochen genauer gezeigt werden. Um die Ergebnisse in Bezug auf die corticale und spongiöse Knochendichte weiter und genauer zu verifizieren, sind weiterführende Studien, mit einer größeren Patientenzahl notwendig.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollte der Verlauf der corticalen und spongiösen Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von Patienten mit Osteoporose unter der Therapie von Zoledronat 5 mg intravenös beobachtet werden.

In der Beobachtungsstudie wurde die Therapie von insgesamt 53 Patienten, die aufgrund einer pathologischen Fraktur durch ihre Osteoporose, behandelt wurden, überprüft. Das verwendete Medikament Zoledronsäure (Aclasta®) ist seit 2009 in Deutschland für Frauen und Männer bei Osteoporose zugelassen und wird als Kurzinfusion einmal jährlich verabreicht.

Weiterhin sollten die knochenspezifischen Laborparameter Kalzium, Vitamin D, Parathormon und die Phosphatase im Verlauf beobachtet werden sowie das Nebenwirkungsprofil der Infusion dokumentiert werden.

Zur Überprüfung wurde jeweils vor Therapiebeginn und ein Jahr danach eine Knochendichtebestimmung mittels quantitativer Osteodensitometrie (QCT) an der Lendenwirbelsäule durchgeführt und die Laborparameter (Kalzium, Vitamin D, Parathormon und alkalische Phosphatase) bestimmt.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen einen unterschiedlichen Verlauf in der Dichte der Corticalis und Spongiosa. Während die corticale Knochendichte (cBMD) um 9,74 mg/ml ($p=0,004$) Ca-HA im Durchschnitt ansteigen konnte, wurde bei der spongiösen Knochendichte (sBMD) nur ein diskreter Zuwachs von 5,67 mg/ml Ca-HA ($p=0,27$) im Durchschnitt beobachtet.

Damit konnte in der Studie eine signifikante Zunahme der Knochendichte in der Corticalis der Lendenwirbelsäule gezeigt werden.

Die verwendeten Laborparameter wiesen bis auf das Parathormon ebenfalls eine Änderung unter Therapie. So konnte bei der Vitamin D und Kalzium-Konzentration im Serum ein signifikanter Anstieg beobachtet werden, während die alkalische Phosphatase einen signifikanten Abfall der Aktivität zeigte.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurden die für Zoledronat bekannten Nebenwirkungen bestätigt. Bei 36 % der Patienten konnten nach der ersten Infusion

Nebenwirkungen beobachtet werden, wobei die vier häufigsten Beobachtungen grippeähnliche Symptome, Arthralgie, Übelkeit und Hyperhidrose mit Fieber waren.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit erstmals ein getrennter Verlauf von corticaler und spongiöser Knochendichte unter intravenöser Therapie mit Zoledronat nachgewiesen. Innerhalb eines Jahres war es im Vergleich zwischen spongiöser Knochendichte in der Corticalis der Lendenwirbelsäule zu einem signifikant höheren Zuwachs an Knochendichte gekommen.

7 Summary

The aim of this study was to observe the development in cortical and spongy bone mineral density in the lumbar spine in male and female patients with severe osteoporosis under therapy with once yearly intravenous 5mg zoledronic acid.

Therefore we included 53 patients in this observation study who have already undergone a fracture. The bisphosphonate Zoledronic acid (Aclasta®), is certified since 2009 in Germany for women and men with Osteoporosis and is given in a short infusion once yearly.

Furthermore the bone-specific laboratory parameters Kalzium, Vitamin D, parathyroid hormone and the Phosphatase in the process should be observed as well the side effect profile of the infusion.

For the purpose of verification, the bone mineral density of the lumbar spine was measured by quantitative computer tomography (QCT) before the start of the therapy and one year after beginning. Also we determined the laboratory parameters Kalzium, Vitamin D, parathyroid hormone and alkaline Phosphatase.

We found differences in the density of cortical and spongy bone in the lumbar spine. While the cortical bone density (cBMD) could rise around 9,74 mg/ml Ca-HA on the average ($p=0,004$), in the spongy bone density (sBMD) only a discrete increase was observed by 5,67 mg/ml Ca-HA on the average ($p=0,27$).

The study showed a significant increase in cortical bone density of the lumbar spine after one year of treatment.

The changes in the biochemical laboratory parameters were significant for Kalzium, Vitamin D and alkaline Phosphatase. For Kalzium and vitamin a significant increase of the serum concentration was observed within the therapy. The activity of alkaline Phosphatase was significantly reduced after one year. The change of parathyroid hormone should be evaluated as random.

With the unwanted events for Zoledronat admitted the known side effects could be confirmed. Side effects arose with 36% of the patients after the first infusion, whereby the four most frequent were flu-like symptoms, arthralgia, nausea and hyperhidrosis with fever.

In this observation study a separated process in cortical and spongiuous bone mineral density in the lumbar spine could be shown for the first time. After one year of treatment with intravenous zoledronic acid a significant increase of the cortical bone density in patients with osteoporosis was achieved in this study.

8 Literaturverzeichnis

1. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany-the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18, 77-84.
2. Bartl R, Bartl C. (2011) Osteoporose. Prävention - Diagnostik - Therapie ; 12 Tabellen Thieme, Stuttgart.
3. Bonnaire F, Lein T, Hohaus T, Weber A. (2005) Prosthetic care of proximal femur fractures. *Unfallchirurg* 108, 387-399.
4. Johnson DA, Williams MI, Petkov VI, Adler RA. (2010) Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: Effects in Men. *Endocrine*, 1-23.
5. Syversen U, Halse JL. (2011) Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 131, 244-247.
6. Watts NB. (1992) Bisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *South Med J* 85, 31-33.
7. Reid IR. (2011) Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review of their contribution and controversies. *Skeletal Radiol* 40, 1191-1196.
8. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J. (2007) Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 41, 122-128.
9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356, 1809-1822.
10. Recknor C. (2007) Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 12, 807-815.
11. Kühnel W. (2002) Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie Thieme, Stuttgart.

12. Drenckhahn D, Christ B, Benninghoff-Drenckhahn. (2003) Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem Urban & Fischer, München.
13. Delgado-Calle J, Sañudo C, Sánchez-Verde L, García-Renedo RJ, Arozamena J, Riancho JA. (2011) Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. *Bone* 49, 830-838.
14. Santos A, Bakker AD, Klein-Nulend J. (2009) The role of osteocytes in bone mechanotransduction. *Osteoporos Int* 20, 1027-1031.
15. Mullender MG, van der Meer DD, Huiskes R, Lips P. (1996) Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone* 18, 109-113.
16. Everts V, Delaissé JM, Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W, Saftig P, Beertsen W. (2002) The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res* 17, 77-90.
17. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, Koga T, Martin TJ, Suda T. (1990) Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 87, 7260-7264.
18. Khalkhali-Ellis Z, Collin-Osdoby P, Li L, Brandi ML, Osdoby P. (1997) A human homolog of the 150 kD avian osteoclast membrane antigen related to superoxide dismutase and essential for bone resorption is induced by developmental agents and opposed by estrogen in FLG 29.1 cells. *Calcif Tissue Int* 60, 187-193.
19. Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ. (1985) Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 101, 2210-2222.
20. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. (2001) Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2309-2314.
21. Skedros JG, Baucom SL. (2007) Mathematical analysis of trabecular 'trajectories' in apparent trajectorial structures: the unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. *J Theor Biol* 244, 15-45.

22. Hofbauer LC, Schoppet M. (2004) Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 292, 490-495.
23. Boskey AL, DiCarlo E, Paschalis E, West P, Mendelsohn R. (2005) Comparison of mineral quality and quantity in iliac crest biopsies from high- and low-turnover osteoporosis: an FT-IR microspectroscopic investigation. *Osteoporos Int* 16, 2031-2038.
24. Raisz LG. (1999) Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 45, 1353-1358.
25. Raisz LG, Kream BE. (1983) Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 309, 29-35.
26. Raisz LG, Kream BE. (1983) Regulation of bone formation (second of two parts). *N Engl J Med* 309, 83-89.
27. DeLuca HF. (1979) The vitamin D system in the regulation of Kalzium and phosphorus metabolism. *Nutr Rev* 37, 161-193.
28. Berthold LD, Haras G, Mann M, Alzen G. (2006) Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass. *Rofo* 178, 1235-1242.
29. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. (2011) Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 26, 1729-1739.
30. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. (2001) Diagnosis and Therapy. *South Med J* 94, 569-573.
31. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. (2001) *JAMA* 285, 785-795.
32. Iki M. (2011) Difference in osteoporosis in men and women. *Clin Kalzium* 21, 1377-1383.
33. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. (1993) Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 20, 133-140.
34. Sibonga JD, Evans HJ, Sung HG, Spector ER, Lang TF, Oganov VS, Bakulin AV, Shackelford LC, LeBlanc AD. (2007) Recovery of spaceflight-induced bone loss: bone mineral density after long-duration missions as fitted with an exponential function. *Bone* 41, 973-978.

35. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. (1999) Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 14, 1622-1627.
36. Benowitz NL. (1996) Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36, 597-613.
37. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H. (1999) Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol* 383, 387-393.
38. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. (1990) Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 86, 440-447.
39. McIlwain HH. (2003) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Prev Med* 36, 243-249.
40. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. (2002) Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med* 251, 407-414.
41. Lorenc RS. (2002) Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 70, 395-397.
42. Ahmed SF, Elmantaser M. (2009) Secondary osteoporosis. *Endocr Dev* 16, 170-190.
43. Jakob F. (2005) Primary and secondary osteoporosis. The important role of internal medicine in its differential diagnosis. *Internist* 46, 24-30.
44. Vestergaard P, Eiken PA. (2005) Secondary osteoporosis, epidemiology and risk factors. *Ugeskr Laeg* 167, 1020-1026.
45. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. (1996) Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 2, 1132-1136.

46. Duque G, Troen BR. (2008) Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 56, 935-941.
47. Wawrzyniak A, Horst-Sikorska W. (2008) Senile osteoporosis. *Pol Arch Med Wewn* 118 Suppl, 59-62.
48. Schattauer. (2009) DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Langfassung *Osteologie*, 304-319.
49. Pfeilschifter J. (2006) DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114, 611-622.
50. Grampp, Steiner, Imhof. (1997) Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 7, 11-19.
51. Jergas M, Schmid G. (1999) Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Absorptiometrie. *Der Radiologe*, 174-185.
52. Abe H, Nakamura M, Takahashi S, Maruoka S, Ogawa Y, Sakamoto K. (1992) Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: evaluation with 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 158, 599-602.
53. Li KC, Poon PY. (1988) Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 6, 547-556.
54. Uetani M, Hashmi R, Hayashi K. (2004) Malignant and benign compression fractures: differentiation and diagnostic pitfalls on MRI. *Clin Radiol* 59, 124-131.
55. Guglielmi G, Lang TF. (2002) Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 6, 219-227.
56. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11, 707-730.
57. Kalender WA. (1992) Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos Int* 2, 82-87.

58. Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Lu Y, Fan B, Genant HK. (1995) Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 5, 433-439.
59. Faulkner KG, Stetten E von, Miller P. (1999) Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 2, 343-350.
60. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. (2005) Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 74, 430-437.
61. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348, 511-514.
62. Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M. (2005) Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporos Int* 16, 2107-2112.
63. Blake GM, Fogelman I. (2005) Fracture prediction by bone density measurements at sites other than the fracture site: the contribution of BMD correlation. *Calcif Tissue Int* 76, 249-255.
64. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20, 1185-1194.
65. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344, 1434-1441.
66. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. (1997) Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350, 550-555.

67. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L. (2005) Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 20, 1548-1561.
68. Jiang Y, Zhao J, Geusens P, Liao EY, Adriaenssens P, Gelan J, Azria M, Boonen S, Caulin F, Lynch JA, Ouyang X, Genant HK. (2005) Femoral neck trabecular microstructure in ovariectomized ewes treated with calcitonin: MRI microscopic evaluation. *J Bone Miner Res* 20, 125-130.
69. Silverman SL, Azria M. (2002) The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 13, 858-867.
70. Breslau ES, Davis WW, Doner L, Eisner EJ, Goodman NR, Meissner HI, Rimer BK, Rossouw JE. (2003) The hormone therapy dilemma: women respond. *J Am Med Womens Assoc* 58, 33-43.
71. Dören M, Nilsson J, Johnell O. (2003) Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 18, 1737-1746.
72. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. (2002) Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3609-3617.
73. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. (1997) Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J. Clin Endocrinol Metab* 82, 2386-2390.
74. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X. (1998) Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than Kalzium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. *Osteoporos Int* 8, 4-12.
75. Russell RGG. (2011) Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 49, 2-19.
76. Fleisch H, Maerki J, Russell RG. (1966) Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in Kalzium homeostasis. *Proc Soc Exp Biol Med* 122, 317-320.

77. Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Casey PA, Mühlbauer RC. (1968) The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res*, 10-10a.
78. Fleisch H. (1989) Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and Kalzium metabolism. *Recent Results Cancer Res* 116, 1-28.
79. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19, 733-759.
80. Mühlbauer RC, Russell RG, Williams DA, Fleisch H. (1971) The effects of diphosphonates, polyphosphates, and calcitonin on "immobilisation osteoporosis" in rats. *Eur J Clin Invest* 1, 336-344.
81. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Croucher PI, Shipman C, Fleisch HA. (1999) The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 14, 53-65.
82. Bauss F, Russell RGG. (2004) Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 15, 423-433.
83. Lin JH, Russell G, Gertz B. (1999) Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 101, 18-26.
84. Delmas PD, Meunier PJ. (1997) The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 336, 558-566.
85. Kellinsalmi M, Mönkkönen H, Mönkkönen J, Leskelä HV, Parikka V, Hämäläinen M, Lehenkari P. (2005) In vitro comparison of clodronate, pamidronate and zoledronic acid effects on rat osteoclasts and human stem cell-derived osteoblasts. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 97, 382-391.
86. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, Hofbauer LC. (2002) Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 291, 680-686.
87. Stepensky D, Kleinberg L, Hoffman A. (2003) Bone as an effect compartment. Models for uptake and release of drugs. *Clin Pharmacokinet* 42, 863-881.

88. Rogers MJ. (2003) New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 9, 2643-2658.
89. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. (1997) Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 12, 1358-1367.
90. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebtino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. (2006) The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 103, 7829-7834.
91. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. (1999) Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 264, 108-111.
92. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenak K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 353, 898-908.
93. Guise TA. (2000) Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. *Cancer* 88, 2892-2898.
94. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD. (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 335, 1785-1791.
95. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS. (2002) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20, 3719-3736.
96. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Mignetto S, Ebtino FH, Colombel M, Delmas P, Delaissé JM, Clézardin P. (2000) Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 60, 2949-2954.
97. Papapoulos SE, Hamdy NA, van der Pluijm G. (2000) Bisphosphonates in the management of prostate carcinoma metastatic to the skeleton. *Cancer* 88, 3047-3053.

98. Sasaki A, Boyce BF, Story B, Wright KR, Chapman M, Boyce R, Mundy GR, Yoneda T. (1995) Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice. *Cancer Res* 55, 3551-3557.
99. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ. (1990) Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323, 73-79.
100. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH. (1990) Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322, 1265-1271.
101. Black DM, Thompson DE. (1999) The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. *Int J Clin Pract Suppl* 101, 46-50.
102. Levis S, Quandt SA, Thompson D, Scott J, Schneider DL, Ross PD, Black D, Suryawanshi S, Hochberg M, Yates J. (2002) Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 50, 409-415.
103. Deal CL. (2002) Risedronate prevents hip fractures, but who should get therapy? *Cleve Clin J Med* 69, 968-970.
104. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. (2010) Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res* 22, 179-188.
105. Watts NB, Becker P. (1999) Alendronate increases spine and hip bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis who failed to respond to intermittent cyclical etidronate. *Bone* 24, 65-68.
106. Ringe JD, Nitschmann S. (2008) Zoledronic acid for preventing fractures. HORIZON trial Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once yearly. *Internist* 49, 502-504.
107. Briot K, Cortet B, Trémollières F, Sutter B, Thomas T, Roux C, Audran M. (2009) Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 76, 129-133.
108. Lambert JK, Zaidi M, Mechanick JL. (2011) Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones. *Curr Osteoporos Rep* 9, 229-236.

109. Audran M, Cortet B. (2011) Prevalence of osteoporosis in male patients with risk factors. *Presse Med* 40, 489-498.
110. Pereira RMR, Carvalho JF de, Canalis E. (2010) Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics* 65, 1197-1205.
111. Gennari C. (1993) Differential effect of glucocorticoids on Kalzium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol* 32, 11-14.
112. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgereit F. (2001) Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 29, 498-505.
113. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. (2002) Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 8, 87-92.
114. Christensen JO, Svendsen OL. (1999) Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 10, 307-311.
115. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. (1999) Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1196-1200.
116. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, Kobayashi T, Kanzawa M, Chihara K. (2004) Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *J Cell Physiol* 201, 17-25.
117. Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, Vieira JG, Cendoroglo M, Draibe SA. (2004) High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol* 62, 432-439.
118. Ooms ME, Lips P, van Lingen A, Valkenburg HA. (1993) Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 8, 669-675.
119. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ. (1999) Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 9, 441-448.
120. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL. (2003) Effects of teriparatide [recombinant

- human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18, 539-543.
121. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. (2008) Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 65, 532-539.
122. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. (2000) Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 39, 1383-1389.
123. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 333, 1437-1443.
124. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350, 1189-1199.
125. Ettinger B, Pressman A, Schein J. (1998) Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 4, 1377-1382.
126. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, Melton ME. (2004) Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 20, 699-705.
127. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster J. (2008) Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 24, 207-213.
128. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, Ettinger M, Mahoney P, Schimmer RC, Delmas PD. (2004) Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 34, 890-899.
129. Recker RR, Ste-Marie L, Langdahl B Czerwinski E, Bonvoisin B, Masanauskaite D, Rowell L, Felsenberg D. (2010) Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in

- women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone* 46, 660-665.
130. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C. (2009) Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114, 999-1007.
131. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. (2006) Effect of cholecalciferol plus Kalzium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166, 424-430.
132. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Whiting SJ. (2011) Vitamin D supplementation and fracture risk. *Arch Intern Med* 171, 265-266.
133. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. (2005) Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 16, 1291-1298.
134. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. (2007) Need for additional Kalzium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1415-1423.
135. Yu W, Glüer CC, Fuerst T, Grampp S, Li J, Lu Y, Genant HK. (1995) Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 57, 169-174.
136. Formica C, Loro ML, Gilsanz V, Seeman E. (1995) Inhomogeneity in body fat distribution may result in inaccuracy in the measurement of vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 10(10), 1504-1511.
137. Tothill P, Avenell A, Reid DM. (1994) Precision and accuracy of measurements of whole-body bone mineral: comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers. *Br J Radiol* 67, 1210-1217.
138. Steiger P, Block JE, Steiger S, Heuck AF, Friedlander A, Ettinger B, Harris ST, Glüer CC, Genant HK. (1990) Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiology* 175, 537-543.

139. Dall'ara E, Pahr D, Varga P, Kainberger F, Zysset P. (2011) QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA. *Osteoporos Int* 23, 563-572.
140. Laib A, Barou O, Vico L, Lafage-Proust MH, Alexandre C, Rüdsegger P. (2000) 3D micro-computed tomography of trabecular and cortical bone architecture with application to a rat model of immobilisation osteoporosis. *Med Biol Eng Comput* 38, 326-332.
141. Recker RR, Delmas PD, Halse J Reid IR, Boonen S, García-Hernandez PA, Supronik J, Lewiecki EM, Ochoa L, Miller P, Hu H, Mesenbrink P, Hartl F, Gasser J, Eriksen EF. (2008) Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 23, 6-16.
142. Kenneth S. (2007) A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 40, 1238-1243.
143. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23, 826-836.
144. Thiébaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, Kandra A, Zieschang J, Ibarra de Palacios P. (1997) An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 61, 386-392.
145. Olson K, van Poznak C. (2007) Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract* 13, 223-229.
146. WHO. (1994) Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. *World Health Organisation Technical Report Series* 843, 1-129.
147. Xiaojun Wu, Margaret A. McKenna, Xu Feng, Tim R. Nagy and Jay M. McDonald. (2003) Osteoclast Apoptosis: The Role of Fas in Vivo and in Vitro. *Endocrinology* 144, 5545-5555.
148. J. Y. Reginster, E. Seeman, M. C. De Vernejoul, S. Adami, J. Compston, C. Phenekos, J. P. Devogelaer, M. Diaz Curiel, A. Sawicki, S. Goemaere, O. H. Sorensen, D. Felsenberg, P. J. Meunier. (2005) Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90, 2816-2822.

149. P. Marquis, C. Roux, C. de la Loge, M. Diaz-Curiel, C. Cormier, G. Isaia, J. Badurski, J. Wark, P. J. Meunier. (2008) Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International* 19, 503-510.

9 Anhang

9.1 Abkürzungen

μSv	Micro-Sievert
ALN	Alendronat
ALP	Alkalische Phosphatase
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
BII	Gastrektomie nach Billroth 2
BP	Bisphosphonate
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Kalzium
cBMD	corticale Bone Mineral Density
CRP	C-Reaktives Protein
CTx	Crosslink-vernetztes Carboxyterminales Kollagen-I-Telopeptid
DIVA	Dosing IntraVenous Administration
DVO	Dachverband Osteoporose
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DXA	Dual (Energy) X-Ray Absorptiometry
et al.	et alii
FasL	Fas Ligand
GIT	Gastrointestinal-Trakt
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HA	Hydroxylapatit
HORIZON-PFT	The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivot Fracture Trial

HORIZON-RFT	The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Recurrent Fracture Trial
IE	Internationale Einheit
KNALP	knochenspezifische Alkalische Phosphatase
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Morbus
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mmol/ml	Millimol pro Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NIH	National Institutes of Health
nm	Nanometer
NTx	Crosslink-vernetztes Aminoterminales Kollagen-I-Telopeptid
OPG	Osteopontin
p	Signifikanzniveau
pHPT	primärer Hyperparathyreodismus
PTH	Parathormon
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
ROI	Region Of Interest

sBMD	spongiöse Bone Mineral Density
SD	Standard Deviation
SERMs	Selective-Erstrogen-Receptor-Modulators
sHPT	sekundärer Hyperparathyreodismus
TEP	Totalendoprothese
TNF	Tumornekrosefaktor
T-Score	Abweichung eines Messwertes in SD von der durchschnittlichen Knochendichte gemessen bei einem geschlechtsgleichen Kollektiv im Alter von 25-40 Jahren
TSH	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation
Z-Score	Abweichung eines Messwertes in SD von der durchschnittlichen Knochendichte gemessen bei einem geschlechtsgleichen Kollektivs selben Alters
ZOL	Zoledronat

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Aufbau der langen Röhrenknochen. <i>Quelle: IMC International Medical College</i>	3
Abb. 2.2 Mikrostruktur des Knochens. <i>Quelle: http://www.biofachforum.ch</i>	4
Abb. 2.3 Spongiosaarchitektur im Femur. a: schematische Darstellung, b: Röntgenaufnahme, c: simulierte Röntgenaufnahme nach Computerberechnung. <i>Quelle: Journal of Biomechanics Volume 44</i>	5
Abb. 2.4 Differenzierung der Osteoblasten (A) und Osteoklasten. (B). <i>Quelle: Frontiers in Bioscience 14</i>	7
Abb. 2.5 Osteozyten in Lakunen mit zentralem Havers Kanal. <i>Quelle: Dr. Senckenbergische Anatomie Goethe-Universität Frankfurt am Main</i>	8
Abb. 2.6 Osteoklast in Howship'scher Lakune. 1) Osteozyt 2) Knochenmatrix 3) Howship'sche Lakune 4) mehrkerniger Osteoblast. <i>Quelle: Universität Freiburg, Zentrum für Anatomie</i>	9
Abb. 2.7 Die Rolle des RANKL-OPG im Knochenstoffwechsel und Osteoklastogenese. <i>Quelle: Current Opinion in Pharmacology</i>	11
Abb. 2.8 Zyklus des Knochenumbaus. <i>Quelle: Harrisons Innere Medizin</i>	13
Abb. 2.9 Grafische Darstellung der „peak bone mass“. <i>Quelle: Postgrad Med J</i>	14
Abb. 2.10 Krankheitskosten der Osteoporose in Mio. € für Deutschland. <i>Quelle: Statistisches Bundesamt, Stand 2012</i>	17
Abb. 2.11 Einfluss von Östrogen auf den Knochenstoffwechsel. <i>Quelle: Molecular and Cellular Endocrinology Volume 310</i>	19
Abb. 2.12 trabekuläre Struktur bei normalem und osteoporotischen Knochen. <i>Quelle: Fa. Scanco Medical AG, Zürich, Schweiz</i>	24
Abb. 2.13 Beispiel einer DXA-Messung an der LWS mit Auswertung. <i>Quelle: http://media.internisten-im-netz.de</i>	31

Abb. 2.14 Vergleich von Pyrophosphaten und Bisphosphonaten. <i>Quelle: Wikipedia Commons</i>	39
Abb 2.15 Inhibition der Farnesyldiphosphatsynthase durch stickstoffhaltige Bisphosphonate. <i>Quelle: Grafik nach Vorlage aus Seminars in Arthritis and Rheumatism</i>	42
Abb. 3.1 QCT Aufnahme an der LWS mit Topogramm (rechts); durch die ROI können Spongiosa und Corticalis getrennt angewählt werden (links).	51
Abb. 3.2 Links: Ablauf einer QCT der LWS, Rechts: Auswertung	51
Abb. 3.3 Auswertung des QCT in absolute Werte getrennt nach sBMD und cBMD.	52
Abb. 4.1 Altersverteilung im Patientenkollektiv nach Altersgruppen.	58
Abb. 4.2 Relevante Nebendiagnosen im Gesamtkollektiv.	59
Abb. 4.3 Medikamente mit negativem Effekt auf die Knochenbilanz.....	60
Abb. 4.4 Einnahme von Ideos®	61
Abb. 4.5 Konsum von Milchprodukten.....	62
Abb. 4.6 Sportliche Betätigung.....	62
Abb. 4.7 Sonnenexposition.	63
Abb. 4.8 Nikotinkonsum.	64
Abb. 4.9 Koffeinkonsum.....	64
Abb. 4.10 Alkoholkonsum im Patientenkollektiv.....	65
Abb. 4.11 Intensität der Rückenschmerzen.....	66
Abb. 4.12 Intensität der Bewegungsschmerzen vor und nach Zoledronsäuregabe....	67
Abb. 4.13 Ätiologie der Frakturen.	68
Abb. 4.14 Einteilung nach Frakturlokalisation.	68
Abb. 4.15 Übersicht der operativen Versorgung.	69
Abb. 4.16 Übersicht zur Verteilung von erneuten Frakturen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	70

Abb. 4.17 Vergleich des T-Scores im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	71
Abb. 4.18 Verlauf des Z-Scores im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	72
Abb. 4.19 Verlauf der sBMD innerhalb eines Jahres unter Zoledronsäuregabe.....	74
Abb. 4.20 Whisker-Box-Plot zur sBMD im Vergleich vor – und unter Therapie.	75
Abb. 4.21 Verlauf der corticalen Knochendichte im Mittel innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	76
Abb. 4.22 Whisker-Box-Plot zur sBMD im Vergleich vor und unter Therapie.	77
Abb. 4.23 Vergleich der sBMD bei Männern und Frauen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	78
Abb. 4.24 Vergleich der cBMD bei Männern und Frauen innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	80
Abb. 4.25 Verlauf der ALP im Serum.	82
Abb. 4.26 Verlauf der Konzentration von Kalzium im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe.	84
Abb. 4.27 Verlauf der Konzentration von Vitamin D im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe.	85
Abb. 4.28 Verlauf von Parathormon im Serum vor und unter Zoledronsäuregabe. ..	86
Abb. 4.29 Nebenwirkungen nach 1. Infusion im Gesamtkollektiv.....	88
Abb. 4.30 Nebenwirkungen nach 2. Infusion im Gesamtkollektiv.....	89
Abb. 4.31 Übersicht aller häufigen Nebenwirkungen nach Erstinfusion.....	90
Abb. 4.32 Übersicht aller gelegentlichen Nebenwirkungen nach Erstinfusion.	91
Abb. 4.33 Nebenwirkungen nach zweiter Gabe von Zoledronsäure im Gesamtkollektiv.	92
Abb. 4.34 Begründung für ein Aussetzen bzw. Abbruch der Osteoporosetherapie. .	93

9.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose	18
Tab. 2.2 Einteilung der Osteoporose.....	21
Tab. 2.3 Indikation zur Basisdiagnostik nach DVO-Leitlinien 2009. * wenn Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet, ** Einzelfallentscheidung	25
Tab. 2.4 Basislabor nach DVO-Leitlinien 2009.....	27
Tab. 2.5 Erweiterung des Basislabors.	28
Tab. 2.6 Differenzialdiagnosen im nativen Röntgen.	29
Tab. 2.7 Verfügbare Medikamente mit Einfluss auf den Knochenumbau.....	34
Tab. 2.8 Einleitung einer medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von Alter, T- Score und Geschlecht.....	35
Tab. 2.9 Potenz der Bisphosphonate. <i>Quelle: Daten nach Oncology. Vol. 17</i>	40
Tab. 2.10 Übersicht Darreichungsform von Bisphosphonaten.	44
Tab. 3.1 Einteilung der Osteoporose nach der BMD nach Richtlinien des American College of Radiology.	52
Tab. 3.2 Häufige Nebenwirkungen * weniger als 10 von 100 Patienten betroffen. ..	54
Tab. 3.3 Gelegentliche Nebenwirkungen. (* weniger als 1 von 100 Patienten betroffen).....	55
Tab. 4.1 Statistik zur Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	58
Tab. 4.2 Ätiologie und Versorgung bei erneuter Fraktur innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	70
Tab. 4.3 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte des T-Score vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe.....	72
Tab. 4.4 Übersicht der Extrem – und Mittelwerte des Z-Score vor Therapie und ein Jahr nach Zoledronsäuregabe.....	73

Tab. 4.5 Zusammenfassung der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD vor Therapie und innerhalb eines Jahres nach Zoledronsäuregabe.	74
Tab. 4.6 Zusammenfassung der Statistik zur sBMD.	76
Tab. 4.7 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD für Frauen.	79
Tab. 4.8 Übersicht der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der sBMD für Männer.	79
Tab. 4.9 Übersicht der cBMD für Frauen.	81
Tab. 4.10 Statistikübersicht der cBMD für Männer.	81
Tab. 4.11 Übersicht der Statistik zur ALP.	83
Tab. 4.12 Übersicht der Statistik von Serum-Kalzium.	84
Tab. 4.13 Statistikübersicht von Vitamin D.	85
Tab. 4.14 Statistikübersicht zu Parathormon (PTH).	87
Tab. 4.15 Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten nach 1. und 2. Infusion.	88
Tab. 4.16 Dauer der Nebenwirkungen.	89

Erhebungsbogen

1. Patientendaten		patID.:	
Von: (Nachname, Vorname)		geb.:	
Anschrift: (Strasse, Hausnummer, PLZ, Ort)		Telefonnummer:	
		Körpergröße: cm	Gewicht: kg
		BMI:	
Erstaufnahme UCH			
Von: bis:		Grund:	
Fraktur: ☐ Ja ☐ Nein		Lokalisation:	
		Wirbelkörper: Nein ☐ Ja ☐ Lokalisation	
		Rippe ☐	
		Unterarm ☐	
Bagatell: ☐ Ja ☐ Nein		Oberschenkelhals ☐	
		Humerus ☐	
		Andere Knochen:	
Therapie:		(Art der Versorgung)	

2. Therapieentscheid Aclasta®		T-Score:	
Osteodensitometrie: (Datum)		Z-Score:	
		sBMD((mg/ml/Ca-HA):	cBMD((mg/ml/Ca-HA):
Osteoporose: ☐ Osteopenie: ☐			
Laborwerte: (Datum)		ALP:	Eiweiss:
		Vit. D3:	TSH:
		Cortisol:	Kreatinin:
		Testosteron:	Ygt:
		Östradiol:	Na ⁺ :
		PTH:	Kalium:
		Calcium:	CRP:
Kortisontherapie		Ja ☐	Nein ☐
2.1 Medikation bei Therapiebeginn (Einfluss auf BMD)			
Antibiotika	Ja ☐	Nein ☐	
Antikonvulsiva	Ja ☐	Nein ☐	
Chemotherapeutika	Ja ☐	Nein ☐	
GnRH-Antagonisten	Ja ☐	Nein ☐	
Marcumar	Ja ☐	Nein ☐	
Immunsuppressiva	Ja ☐	Nein ☐	
Magensäurehemmer	Ja ☐	Nein ☐	
Blutdrucksenker	Ja ☐	Nein ☐	
Heparin	Ja ☐	Nein ☐	
Diuretika	Ja ☐	Nein ☐	
Lithium	Ja ☐	Nein ☐	
Schilddrüsenpräparate	Ja ☐	Nein ☐	
Kortison	Ja ☐	Nein ☐	
2.2 Medikation bei Therapiebeginn (erhöhtes Sturzrisiko)			
Antidepressiva	Ja ☐	Nein ☐	
Benzodiazepine	Ja ☐	Nein ☐	

Neuroleptika	Ja ☐	Nein ☐
Diuretika	Ja ☐	Nein ☐
Blutdrucksenker	Ja ☐	Nein ☐
2.3 Bekannte Krankheiten die eine niedrige BMD begünstigen		
Diabetes Mellitus (I+II)	Ja ☐	Nein ☐
Primärer Hyperparathyreoidismus	Ja ☐	Nein ☐
Colitis Ulcerosa	Ja ☐	Nein ☐
Morbus Crohn	Ja ☐	Nein ☐
Sprue	Ja ☐	Nein ☐
Niereninsuffizienz	Ja ☐	Nein ☐
Hpercortisolismus	Ja ☐	Nein ☐
Rheumatoide Arthritis	Ja ☐	Nein ☐
Lactoseintoleranz	Ja ☐	Nein ☐
Schilddrüsenerkrankungen	Ja ☐	Nein ☐
Hypogonadismus	Ja ☐	Nein ☐

3. Nebenwirkungen 1. Infusion

1 Häufige Nebenwirkungen		2 Gelegentliche Nebenwirkungen	
1.1 Fieber ☐	1.2 Flu-Like ☐	2.1 Grippe ☐	2.2 Geschmacksstörung ☐
1.3 Myalgie ☐	1.4 Athralgie ☐	2.3 Gastritis ☐	2.4 Husten ☐
1.5 Kopfschmerz ☐	1.6 Müdigkeit ☐	2.5 Dyspnoe ☐	2.6 Rötung, Juckreiz ☐
1.7 Übelkeit ☐	1.8 Knochenschmerz ☐	2.7 Zahnschmerz ☐	2.8 Augenschmerzen ☐
1.9 Erbrechen ☐	1.10 Diarrhoe ☐	2.9 Schlaflosigkeit ☐	2.10 Vorhofflimmern ☐
1.11. Vertigo ☐	1.12 Kältegefühl ☐	2.11 Schwitzen ☐	2.12 Hypertonie ☐
1.13 Asthenie ☐	1.14 Unwohlsein ☐	2.13 Pollakisurie ☐	2.14 Nykturie ☐
1.15 Parästhesie ☐	1.16 Dysthesie ☐	2.15 Schlaflosigkeit ☐	2.16 Anorexie ☐
		2.17 Reflux	2.18 Obstipation
3 Seltene Nebenwirkungen			
3.1 Hautreaktion an Injektionsstelle ☐			
3.2 Schwellung, Schmerzen an Injektionsstelle ☐			
3.3 Athralgie > 3 Wochen ☐			
3.4 Kiefernekrose ☐			
3.5 Hüftkopfnekrose ☐			
4 Sonstige: (bisher nicht näher beschrieben!)			
5 Dauer der NW:		> 3Tage ☐ < 3 Tage ☐ > 1 Woche ☐ < 1Woche ☐	
6 Patient gibt an, keine ihm auffälligen Nebenwirkungen bemerkt zu haben. ☐			

4. Kontrolluntersuchung 1. Jahr

Osteodensitometrie: (Datum)	T-Score:	
	Z-Score:	
	sBMD((mg/ml/Ca-HA):	cBMD((mg/ml/Ca-HA):
Besserung: ☐ Stagnation: ☐ Progredient: ☐		
Laborwerte: (Datum)	ALP:	Eiweiss:
	Vit. D3:	TSH:
	Cortisol:	Kreatinin:
	Testosteron:	yGT:

	Östradiol:	Na ⁺ :
	PTH:	Kalium:
	Calcium:	CRP:
Adverse Event?		
Erneute Fraktur nach 1. Infusion?	Nein ☐	Ja ☐
Grund:	Lokalisation:	
	Wirbelkörper: Nein ☐ Ja ☐ Lokalisation	
	Rippe ☐	
	Unterarm ☐	
	Oberschenkelhals ☐	
	Humerus ☐	
	Andere Knochen:	
Therapie:	(Art der Versorgung)	
Ergeben sich Störungen der Heilung der 1. Fraktur?	Nein ☐	Ja ☐
Konservative Behandlung ergab keine suffiziente Synthese ☐	Bemerkung:	
Synthesematerial konnte nicht richtig einwachsen ☐		
Es bestehen weiterhin Schmerzen an Frakturstelle ☐		
Osteosynthesematerial ist ausgebrochen ☐		
Andere Störung:		

5. Fragen zur Unterstützung der Therapie (Einflüsse)			
1. Wurde vor Aclasta ein anderes Präparat zur Osteoporoseprophylaxe genommen?	Nein ☐	Ja ☐ Welches?	
2. Welche Therapie wird bevorzugt?	täglich ☐	wöchentlich ☐	jährlich ☐
3. Wie oft wurde Ideos® nach der 1. Infusion genommen?	täglich ☐	ab und zu ☐	abgesetzt ☐
3.1 Notwendigkeiten der Anwendungen wurden Patient unzureichend dargebracht; Patient hat demnach nach der Infusion kein Ideos eingenommen! ☐			
4. Wie viele Zigaretten pro Tag?	keine ☐	1-10 ☐	11-20 ☐ mehr als 20 ☐
5. Wie oft trinken Sie Alkohol?	Nie ☐	gelegentlich ☐	regelmäßig ☐
6. Wie viel Kaffee trinken Sie?	Nie ☐	1-4 Tassen/Tag ☐	mehr als 4 Tassen/Tag ☐
7. Essen Sie regelmäßig Milchprodukte (Milch, Käse, Joghurt, usw.)?	Nein ☐	Ja ☐	Selten ☐
8. Wie viel Sport (Laufen, Spaziergänge, Bewegung usw.) treiben Sie pro Woche?	kaum ☐	weniger als 3*30min/Woche ☐	3*30min/Woche oder mehr ☐
9. Sind Sie oft der Sonne exponiert?	Nein ☐	Ja ☐	
10. Haben Sie oft Rückenschmerzen	keine ☐	gelegentlich ☐	regelmäßig ☐
10.1 Vor Aclasta-Infusion	permanent ☐ Intensität (Skala 1-10)		
10.2 Nach Aclasta-Infusion	Intensität (Skala 1-10)		
11. Haben Sie Schmerzen bei Bewegung?	keine ☐	gelegentlich ☐	regelmäßig ☐
11.1 Vor Aclasta-Infusion	permanent ☐ Intensität (Skala 1-10)		
11.2 Nach Aclasta-Infusion	Intensität (Skala 1-10)		
12. Haben Sie nach der Infusion im Laufe des Jahres eine Steigerung Ihrer Mobilität erlebt?	Nein ☐	Ja ☐	
13. Würden Sie Aclasta weiterempfehlen?	Nein ☐	Ja ☐	

6. Nebenwirkungen 2. Infusion			
1 Häufige Nebenwirkungen		2 Gelegentliche Nebenwirkungen	
1.1 Fieber ☐	1.2 Flu-Like ☐	2.1 Grippe ☐	2.2 Geschmacksstörung ☐
1.3 Myalgie ☐	1.4 Arthralgie ☐	2.3 Gastritis ☐	2.4 Husten ☐
1.5 Kopfschmerz ☐	1.6 Müdigkeit ☐	2.5 Dyspnoe ☐	2.6 Rötung, Juckreiz ☐
1.7 Übelkeit ☐	1.8 Knochenschmerz ☐	2.7 Zahnschmerz ☐	2.8 Augenschmerzen ☐
1.9 Erbrechen ☐	1.10 Diarrhoe ☐	2.9 Schlaflosigkeit ☐	2.10 Vorhofflimmern ☐
1.11. Vertigo ☐	1.12 Kältegefühl ☐	2.11 Schwitzen ☐	2.12 Hypertonie ☐
1.13 Asthenie ☐	1.14 Unwohlsein ☐	2.13 Pollakisurie ☐	2.14 Nykturie ☐
1.15 Parästhesie ☐	1.16 Dysthenie ☐	2.15 Schlaflosigkeit ☐	2.16 Anorexie ☐
		2.17 Reflux ☐	2.18 Obstipation ☐
3 Seltene Nebenwirkungen			
3.1 Hautreaktion an Injektionsstelle ☐			
3.2 Schwellung, Schmerzen an Injektionsstelle ☐			
3.3 Athralgie > 3 Wochen ☐			
4 Sonstige: (bisher nicht näher beschrieben!)			
5 Patient gibt an, keine ihm auffälligen Nebenwirkungen bemerkt zu haben. ☐			

7. Folgeinfusion von Aclasta® 5mg i.V. wurde nicht gegeben
Begründung:
7.1 Das Medikament konnte die erwünschte Wirkung nicht erzielen ☐
7.2 Der Patient empfand die Nebenwirkungen als zu unerträglich um sich einer weiteren Infusion zu unterziehen ☐
7.3 Der Gesundheitszustand lässt eine weitere Behandlung nicht zu ☐
7.4 Ablehnung des Patienten ohne nähere Erläuterung ☐
7.5 Sonstiges:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Heiß für die Überlassung dieses interessanten Themas. Als Doktorvater und hervorragender Betreuer stand mir Herr Prof. Dr. Heiß mit seinem hohen Engagement und steter Hilfsbereitschaft jederzeit zur Seite.

Weiterhin möchte ich mich bei dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Gießen (Leiter: Univ.-Prof. Prof. hc. Dr. Dr. Dr. hc. R. Schnettler) für die tolle Zusammenarbeit und Unterstützung bei den Nachuntersuchungen bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Helge Hudel (Arbeitsgruppe Medizinische Statistik, Justus-Liebig Universität Gießen) der für die statistische Aufarbeitung zuständig war und während der gesamten Arbeit immer als Ansprechpartner zu Seite stand.

Abschließend möchte ich meiner ganzen Familie sowie meiner Freundin Irina danken, die mich während der gesamten Studienzeit stets unterstützten. Insbesondere meinen Eltern Gabriele und Bernd, die mir das alles ermöglicht haben und mir jederzeit zur Seite standen.